PHYSIOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE VARIATIONSBREITE MENSCHLICHER PLASMAAMINOSÄUREN-MUSTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von: Horst Winkler
aus Ottobrunn

Bonn 1979

PHYSIOLOGISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE VARIATIONSBREITE MENSCHLICHER PLASMAAMINOSÄUREN-MUSTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von: Horst Winkler
aus Ottobrunn

Bonn 1979

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Karl-Oskar Mosebach
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Horst Stoeckel

Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der
Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. F. Zilliken

Druck: Walther Offset
Moltkestraße 46 c
5300 Bonn-Bad Godesberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Professor Dr. rer. nat. Karl-Oskar MOSEBACH
danke ich herzlich für die Überlassung dieses
sehr interessanten Themas und für seine unermüdliche wissenschaftliche Beratung.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsübersicht

		Seite
1.	Einführung	8
2.	S Y S T E M A T I S C H E A B H A N D L U N G	9
2.1.	Normalwerte und ihre physiologischen Schwankungen	9
2.1.1.	Allgemeine Angaben	9
2.1.2.	Die Variationsbreite unter physiologischen Bedingungen	11
2.1.2.1.	Der individuelle Charakter der Aminosäurespektren, Vererbung	11
2.1.2.2.	Tagesperiodik	12
2.1.2.3.	Aminosäurespektren bei Kindern	13
2.1.2.4.	Aminosäurespektren bei Erwachsenen	14
2.1.2.5.	Die allgemeine Altersabhängigkeit des Aminosäurespektrums	19
2.1.2.6.	Beziehungen zwischen den Mengen einzelner Aminosäuren und denen anderer Blutbestandteile	22
2.1.2.7.	Intelligenzquotient und Aminosäurespektrum	23
2.1.2.8.	Aminosäurespektren unter körperlicher Belastung	24
2.1.2.9.	Aminosäurespektren nach Proteinmahlzeiten	27
2.2.	Endokrine Einflüsse und Erkrankungen	29
2.2.1.	Insulin	29
2.2.1.1.	Wirkungen auf den Stoffwechsel, Veränderungen bei Insulinmangel	29
2.2.1.2.	Einfluß auf Plasma-Aminosäuren	30
2.2.2.	Wachstumshormon	36
2.2.3.	Glucagon	37
2.2.4.	Glucocorticoide	39
2.2.5.	Sexualhormone	41
2.2.5.1.	Östrogene	41
2.2.5.2.	Gestagene	42
2.2.5.3.	Der weibliche Zyklus	44
2.2.5.4.	Orale Kontrazeptiva	45
2.2.5.5.	Schwangerschaft	46
2.2.5.6.	Androgene	48
2.2.6.	Weitere Hormone	48
2.3.	Einflüsse einzelner Aminosäuren auf Aminosäuren- und Hormon-Stoffwechsel	49

		Seite
2.3.1.	Die Wirkung einzelner Aminosäuren auf die Insulin- und Glucagonsekretion	49
2.3.2.	Die Wirkung einzelner Aminosäuren auf das Gesamtspektrum	50
2.3.2.1.	Alanin	50
2.3.2.2.	Leucin	52
2.3.2.3.	Histidin	52
2.4.	Angeborene Stoffwechselstörungen	54
2.4.1.	Angeborene Störungen des Aminosäure-stoffwechsels	54
2.4.1.1.	Phenylketonurie	54
2.4.1.2.	Angeborene Störungen des Harnstoffzyklus	55
2.4.1.3.	Hyperglycinämie mit Ketose	58
2.4.1.4.	Cystinurie	59
2.4.1.5.	Störungen im B_{12}-Metabolismus	60
2.4.2.	Einflüsse angeborener Störungen auf den Aminosäure-Stoffwechsel	61
2.4.2.1.	Erbliche Retinaerkrankungen	61
2.5.	Unterernährung/Übergewicht	64
2.5.1.	Unterernährung	64
2.5.1.1.	Fasten	64
2.5.1.2.	Eiweißmangel und Kwashiorkor	66
2.5.1.3.	Diskussion der Ergebnisse	69
2.5.2.	Übergewicht und Fettsucht	72
2.6.	Schock, Traumen, Operationen, weitere Noxen	77
2.6.1.	Schock und Traumen	77
2.6.1.1.	Exogene Hormonzufuhr bei Schock	84
2.6.2.	Operationen	84
2.6.3.	Weitere Noxen	86
2.6.3.1.	Asbestose	86
2.6.3.2.	Kobalt-60-Bestrahlung (Ratte)	87
2.6.3.3.	Weitere Aminosäure-Veränderungen	87
2.7.	Erkrankungen spezieller Organe	88
2.7.1.	Leber	88
2.7.1.1.	Einleitung	88
2.7.1.2.	Tierversuche	88

		Seite
2.7.1.3.	Virushepatitis	92
2.7.1.4.	Alkoholische Hepatitis	93
2.7.1.5.	Lebercirrhose	94
2.7.1.6.	Hepatische Encephalopathie	97
2.7.1.7.	Reye's Syndrom	98
2.7.2.	Blut	100
2.7.2.1.	Leukämien (akut/chronisch)	100
2.7.2.2.	Anämien (Überblick)	104
2.7.2.3.	Plasma-Aminosäuren bei Anämien	106
2.7.2.4.	Erythrozyten-Aminosäuren	107
2.7.2.5.	Erythrozyten-Aminosäuren bei Anämien	107
2.7.2.6.	Perniziosa (B_{12}-Mangel)	108
2.7.3.	Gehirn	109
2.7.3.1.	Der Aminosäurestoffwechsel des Gehirn	109
2.7.3.2.	Epilepsie	111
2.7.3.3.	Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit	113
2.7.3.4.	Multiple Sklerose	114
2.7.3.5.	Chorea Huntington	115
2.7.3.6.	Schizophrenie	117
2.7.3.7.	Endogene Depression	118
2.7.4.	Magen/Darm	119
2.7.4.1.	Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, chronische Gastritis, Magenkarzinom	119
2.7.4.2.	Enteritiden	121
2.7.4.3	Typhus	124
2.7.5.	Niere	124
2.7.5.1.	Chronische Niereninsuffizienz	124
2.7.5.2.	Endemische Balkannephropathie	128
2.7.6.	Weitere Erkrankungen	130
2.7.6.1.	Gicht	130
2.7.6.2.	Arteriosklerose	133
2.7.6.3.	Duchenne Muskeldystrophie	135
2.7.6.4.	McArdle's Syndrom	137
2.7.6.5.	Rheumatoide Arthritis	138
2.7.6.6.	Morbus Bechterew	140
2.7.6.7.	Sklerodermie	140
2.7.6.8.	Myokardinfarkt	140

		Seite
2.8.	Maligne Neoplasien	142
	2.8.1. Verschiedene Tumoren	142
	2.8.2. Plasmozytom (multiple Myelome)	144
2.9.	Infektionen	146
3.	Z U S A M M E N F A S S U N G	151
3.1.	Die einzelnen Aminosäuren und ihre Abweichungen	151
	3.1.1. Glycin, Serin, Threonin	151
	3.1.2. Alanin	152
	3.1.3. Valin, Leucin, Isoleucin	152
	3.1.4. Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin	153
	3.1.5. Arginin	154
	3.1.6. Lysin	154
	3.1.7. Methionin, Cystein und Cystin (Taurin)	154
	3.1.8. Phenylalanin und Tyrosin	155
	3.1.9. Tryptophan	155
	3.1.10. Histidin	155
	3.1.11. Prolin, Hydroxyprolin (=Iminosäuren)	156
	3.1.12. α-Aminobuttersäure	156
	3.1.13. Nachtrag	156
3.2.	Die Aminosäure-Quotienten	157
	3.2.1. Valin/Lysin	157
	3.2.2. Glycin/Valin	157
	3.2.3. Phenylalanin/Tyrosin	158
	3.2.4. Ornithin/Arginin	158
	3.2.5. Alanin/Arginin	158
	3.2.6. $\frac{1}{2}$Cystin/Taurin	158
	3.2.7. Tyrosin/Valin	159
	3.2.8. Glycin/Serin	159
	3.2.9. Glycin/Alanin	159
	3.2.10. Threonin/Tyrosin	159
3.3.	Konsequenzen	160
	Literaturverzeichnis	161
	Lebenslauf	185

1. Einführung

Im Unterschied zu denen bei vielen anderen Erkrankungen, insbesondere Kindererkrankungen, ist noch wenig über die Plasma-Aminosäuren-Muster bei den verschiedenen Streßformen bekannt. Das gilt z. B. für unkontrollierte Traumen und Verbrennungen. Je nach Schwere und Art der Noxe, aber auch je nach zeitlichem Abstand vom Unfall gibt es bei einer Reihe von Aminosäuren unterschiedliche Ergebnisse. Im eigenen Arbeitskreis werden die Plasma-Aminosäuren-Profile bei Schädel-Hirn-Traumatisierten, Polytraumatisierten und Schwerverbrannten vom Tage nach dem Unfall bis zum Ende der klinischen Betreuung verfolgt, um Gemeinsames und Unterschiedliches bei derartigen Noxen kennenzulernen.

Um die so gewonnenen Profile richtig einordnen und interpretieren zu können, ist es notwendig, einen möglichst umfassenden Überblick über die Aminosäuren-Profile bei anderen Erkrankungen zu haben. Da Personen aller Altersklassen, beiderlei Geschlechts und unterschiedlichsten Ernährungszustandes von den uns interessierenden Unfällen betroffen sein können, ist es erforderlich, auch die physiologische Variationsbreite vor Augen zu haben. Eine zusammenfassende Literatur steht nicht zur Verfügung. So mußte eine eigene Sammlung moderner Ergebnisse angelegt werden. Hierbei interessierten vor allem solche Literaturen, in denen der Versuch unternommen wurde, Abweichungen von der Norm biochemisch zu erklären. Die vorliegende Arbeit, das Ergebnis dieser Bemühung, soll uns in die Lage versetzen, nicht nur die pathophysiologische Situation bei gegebener Noxe richtig einzuschätzen, sondern auch im Hinblick auf die Therapie und auf die parenterale Ernährung optimale Schlüsse zu ziehen.

2. SYSTEMATISCHE ABHANDLUNG

2.1. Normalwerte und ihre physiologischen Schwankungen

2.1.1. Allgemeine Angaben

Die freien Aminosäuren des Blutes bilden eine relativ konstante Mischphase zwischen den verschiedenen Organen und Geweben. Ihre Konzentrationen sind Bilanzwerte aus Auf- und Abbaureaktionen von körpereigenen Stoffen, vor allem aus denen der Proteine. Die Regulation ihrer postresorptiven Blutspiegel geschieht in erster Linie in Muskulatur und Leber, deren Funktion sowohl durch Hormone als auch durch allosterische Rückkoppelungen innerhalb der vielfältigen Metabolsequenzen beeinflußt wird.

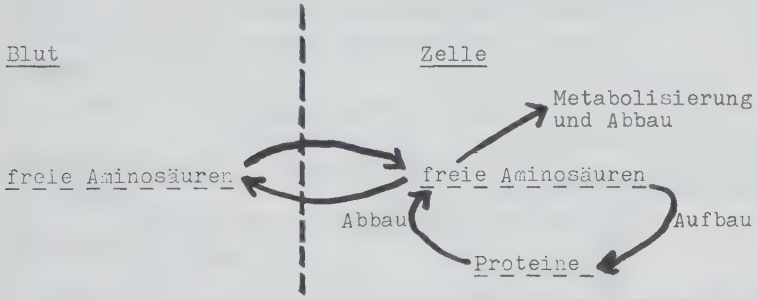

Abb. 1

Die freien Aminosäuren des Blutes sind nicht nur potentielle Bausteine hochmolekularer Verbindungen, sie nehmen auch regen Anteil an verschiedenen Stoffwechselvorgängen.
Durch Transaminierung oder oxidative Desaminierung können sie z.B. in Ketosäuren umgewandelt werden. Das verbleibende C-Skelett kann u.a. zur Glucoseneubildung herangezogen oder direkt in den Citratzyklus eingeschleust werden.

Der bei der oxidativen Desaminierung entstehende freie Ammoniak wird in der Leber zur Harnstoffsynthese sowie zur Bildung von Glutamin und Glutaminsäure verwendet.

Der Aminostickstoff kann auch zum Strukturelement biogener Substanzen (z.B. Purine, Pyrimidine, Kreatin, Porphyrine) werden.

Nach Erkenntnissen, die vor allem von Felig (1973); Felig, Pozefsky, Marliss und Cahill Jr. (1970) und Marliss, Aoki, Pozefsky, Most und Cahill Jr. (1971) postuliert wurden, scheinen die Aminosäuren Alanin und Glutamin „Endstufen" der Transaminierungsvorgänge zu sein. Sie dienen als Transportmittel der Aminogruppe aus peripheren Geweben in die Leber (Alanin) und andere innere Organe (Glutamin).

Die wichtigste Rolle spielt Alanin. Alanin wird von allen Aminosäuren mit Abstand am stärksten aus dem Muskelgewebe abgegeben und durch die Leber aufgenommen (postresorptiv). In der Leber wird aus Alanin Harnstoff und Glucose (Gluconeogenese) gebildet. Die Glucose wird an das Blut abgegeben und durch andere Gewebe aufgenommen. Im Muskel findet Glykolyse bis zum Pyruvat statt, aus dem dann de novo Alanin gebildet und an das Blut abgegeben werden kann (Felig et al, 1970). Somit spielt Alanin eine „Schlüsselrolle" (Felig) bei der Gluconeogenese.

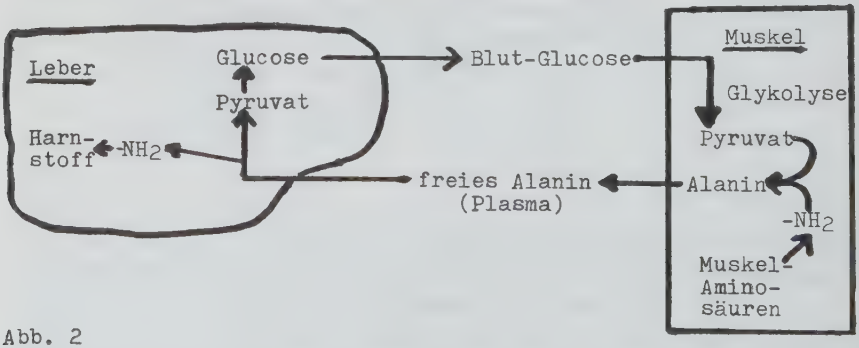

Abb. 2

Auf den Stoffwechsel der Aminosäuren in den einzelnen Organen, vor allem in Leber und Gehirn wird in dem Kapitel „Erkrankungen spezieller Organe" (2.7.) ausführlich eingegangen.
Die Aminosäurekonzentrationen der Blutkörperchen werden im Kapitel „Blut" (2.7.2.) abgehandelt.

Seit STEIN und MOORE die Ionenaustauscherchromatographie mit sich anschließender Spektralphotometrie entwickelt haben, ist es möglich geworden, genaue quantitative Angaben über die einzelnen Aminosäuren im Organismus zu erhalten.

Bei Blutuntersuchungen lassen sich die Plasma-Konzentrationen anscheinend verläßlicher bestimmen als die des Serums, die im allgemeinen höher liegen (außer Cystin) und größere Schwankungen im Normalbereich zeigen (Armstrong und Stave, 1973 a). Allerdings könnte dies auch eine Frage der speziellen Untersuchungsmethode sein; Oepen und Oepen (1963) fanden beim Plasma-Serum-Vergleich keine nennenswerten Unterschiede.

Um weitgehend reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten, sind morgendliche Blutabnahmen beim nüchternen Patienten aus Armvenen das übliche Verfahren. Auf Abweichungen (z.B. arterielle Werte) soll immer besonders hingewiesen werden.

2.1.2. Die Variationsbreite unter physiologischen Bedingungen

2.1.2.1. Der individuelle Charakter der Aminosäurespektren, Vererbung

Jede Person hat ein relativ stabiles individuelles Aminosäurespektrum (Armstrong und Stave, 1973 b).
Bei Männern ist die Zusammensetzung wesentlich stabiler, dies ist auf die hormonellen Schwankungen bei der Frau zurückzuführen. Am meisten variieren die essentiellen Aminosäuren Histidin und Tryptophan. Die Enzymaktivität des Metabolismus der nichtessentiellen Aminosäuren wird eher genetisch kontrolliert, während die essentiellen Aminosäuren im Blut stärker durch die Ernährung reguliert werden.

Die Beziehungen zwischen den Aminosäurespektren von Eltern und ihren Kindern wurden auch von Armstrong und Stave (1973 e) untersucht. Eine ständige statistisch signifikante Korrelation (außer Mutter - Sohn) gibt es nur bei Prolin. Die genetische

Beeinflussung scheint einem sehr komplexen Mechanismus unterworfen zu sein. Der Mutter-Tochter-Vergleich zeigte Beziehungen bei Asparigin, Glutaminsäure und Prolin; der Vater-Tochter-Vergleich bei Prolin, Isoleucin, Histidin, (Citrullin und Tyrosin); der Vater-Sohn-Vergleich nur bei Prolin. Der Mutter-Sohn-Vergleich zeigt nur bei Threonin eine Korrelation, man sieht keine Parallelen zu den erstgenannten Vergleichen.
Armstrong und Stave sehen in diesen Befunden gewisse Indizien für eine X-chromosomale Vererbung.

2.1.2.2. Tagesperiodik

Untersuchungen an gesunden Probanden ergaben deutliche Schwankungen der Aminosäure-Konzentrationen des Vollblutes im Laufe des Tages (Feigin, Klainer und Beisel, 1968). Die höchsten Werte werden zwischen 12 und 24 Uhr, die niedrigsten zwischen 4 und 8 Uhr gemessen, im Schnitt sind die Konzentrationen abends um 44% höher. Nur Citrullin zeigte keine Tagesperiodik.
In absoluten Zahlen ist die Differenz bei Alanin, Glutamin und Lysin am größten, prozentual gesehen bei Methionin, Isoleucin und Leucin.

Die genauen Werte (Differenz zwischen 8 und 20 Uhr in Prozent):

Gly	Ala	Iso	Leu	Lys	Phe	Thr	Val	Arg	Gln	His	Met	Orn	Glu	Pro
+33	+50	+63	+57	+40	+40	+54	+40	+45	+29	+43	+100	+52	+28	+27

Ser	Tyr	Cit
+26	+51	(+18=nicht signifikant)

Tab. 1

Eiweiß-Mahlzeiten konnten den normalen Tagesanstieg der Aminosäuren verstärken, sie verhinderten allerdings nicht den Abfall zwischen 4 und 8 Uhr morgens.

Die Tagesperiodik läßt sich durch eine Verlagerung des Schlaf-Wach-Rhythmus innerhalb von 48 Stunden umdrehen (Spitze dann zwischen 4 und 8 Uhr) und im gleichen Zeitraum auch wieder normalisieren. Dabei stellte sich heraus, daß die Tagesschwankungen der Aminosäuren nicht mit denjenigen von Körper-Temperatur, Urinvolumen, Natrium- und Kaliumausscheidung zusammenhängen, die

alle wesentlich langsamer auf Änderungen des Schlaf-Wach-Rhytmus reagieren.

Das Fehlen einer signifikanten Tagesperiodik bei der Aminosäure Citrullin ist schwer zu erklären, da die anderen Aminosäuren, die am Harnstoffzyklus beteiligt sind (Arginin und Ornithin) deutliche Schwankungen aufweisen.

Neubüser und Schäfer (1976) untersuchten die Tagesperiodik der Serum-Aminosäuren bei Schwangeren. 8 der 17 bestimmten Aminosäuren (Serin, Valin, Methionin, Isoleucin, Leucin, Histidin, Lysin und Arginin) zeigten einen Konzentrationsgipfel um 17 Uhr. Anschließend kommt es zu einem allmählichen Konzentrationsabfall bis 7 Uhr morgens. Zwischen 7 und 12 Uhr bleiben die Aminosäure-Spiegel konstant (Mahlzeiten um 7, 12, 17 und 21 Uhr).

Neubüser und Schäfer unterstreichen die Enzymaktivität und -periodizität als einen (u.a.) Faktor für die täglichen zirkadianen Schwankungen der Serum-Aminosäuren.

2.1.2.3. Aminosäurespektren bei Kindern

Armstrong und Stave (1973 c) untersuchten das Plasma von Kindern zwischen 6 und 18 Jahren.
Eine statistisch signifikante Differenz zwischen Jungen und Mädchen war nur bei Leucin zu erkennen (bei Jungen höherer Wert).

Liappis und Jaekel (1974) bestimmten die Serum-Aminosäuren bei zwei Gruppen von Kindern: a) 5-10jährige Mädchen und Jungen, b) 10-15jährige Mädchen und Jungen.
Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich zwischen den Jungen beider Gruppen bei Taurin (bei Gruppe a) höher) und Arginin (bei Gruppe b) höher).
Bei den Mädchen war Ornithin in der ersten Gruppe höher konzentriert.
Geschlechtsspezifische Unterschiede fanden sich in Gruppe a) nur bei Lysin und Histidin, die bei Mädchen höhere Werte aufwiesen, in Gruppe b) nur bei Taurin, das auch bei Mädchen ver-

mehrt war.

Vis (1962) untersuchte das Serum von Kindern zwischen 9 Monaten und 2 Jahren. Hier liegen die Aminosäure-Konzentrationen wesentlich niedriger.
Dennoch kann man im allgemeinen sagen, daß bei Kindern keine bedeutende alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede zu erkennen sind, die Aminosäure-Konzentrationen sind einigermassen konstant.

Valman, Palmer, Brown, Oberholzer und Levin (1971) bestimmten die Plasma-Aminosäuren bei Kindern im Alter von 6 Tagen bis 3 Monaten. Frühgeburten zeigten bei hoher Proteinzufuhr deutlich erhöhte Tyrosin-, Phenylalanin-, Methionin-, Prolin- und Valinspiegel. Es scheint eine entwicklungsbedingte „Unreife" der Enzymsysteme vorzuliegen.

Die genauen Werte der Untersuchungen über die Aminosäure-Konzentrationen bei Kindern und Erwachsenen werden in den Tabellen auf den folgenden Seiten wiedergegeben.

2.1.2.4. Aminosäurespektren bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen kann man einen wesentlich deutlicheren geschlechtsspezifischen Konzentrationsunterschied der einzelnen Aminosäuren feststellen als bei Kindern. Sowohl Armstrong et al (1973 c), als auch Liappis (1972) (Serum) berichten von geringeren Konzentrationen fast aller Aminosäuren bei Frauen. Am deutlichsten ist dies bei Valin, Isoleucin, Prolin und Leucin. Glycin und Serin zeigen eher eine leichte Tendenz nach oben. Sicher spielen Hormone (vor allem Progesteron) die entscheidende Rolle.

Bei Knaben sind nach der Pubertät aufgrund des steigenden Androgenspiegels vor allem Glutamat, Valin, Methionin, Isoleucin, Leucin und Phenylalanin erhöht (Zachman, Cleveland, Sandberg und Nyhan, 1966).

Table 1. Fasting Plasma Amino Acid Levels (μmole/liter) of Children 6–18 yr of Age

	Boys			Girls			p†	Children		
	N*	Mean ± SD		N	Mean ± SD			N	Mean ± SD	
Taurine‡	75	104	62	59	116	62		134	109	63
Aspartic acid‡	45	6	4	31	6	4		76	6	4
Hydroxyproline	71	24	13	56	20	12		127	23	12
Threonine	76	140	28	60	138	32		136	139	32
Serine	76	121	25	60	127	27		136	124	27
Asparagine	76	48	7	59	46	7		135	48	7
Glutamic acid‡	75	35	14	58	37	14		133	36	14
Glutamine	76	600	70	59	591	66		135	596	66
Proline	76	198	63	59	172	57	0.02	135	187	58
Glycine	76	234	34	60	230	36		136	232	36
Alanine	76	355	76	60	369	88		136	361	88
Citrulline	76	36	8	59	33	7		135	35	8
α-Aminobutyric acid	76	24	6	58	22	7		134	23	7
Valine	45	232	28	40	214	29	0.01	85	223	31
Half-cystine	43	91	20	38	96	19		81	93	19
Methionine	75	27	5	60	26	5		135	27	5
Isoleucine	76	69	13	60	64	13	0.025	136	67	13
Leucine	76	134	20	60	119	20	0.001	136	127	21
Tyrosine	75	68	10	60	65	11		135	67	11
Phenylalanine	76	60	8	60	55	8	0.005	136	58	8
Ornithine	72	51	15	55	47	14		127	49	14
Lysine	75	175	29	59	164	28	0.05	134	170	28
Histidine	75	86	10	59	84	10	0.05	134	85	10
Tryptophan	71	57	11	55	53	11	0.05	126	55	12
Arginine	74	92	19	56	84	20		130	89	20
Σ 23 amino acids	36	3057	301	34	3014	355	0.005	70	3036	353

*Number of measurements.

†Probability that differences in the means occurred by chance (two-tailed Student's t test).

‡Platelet-rich plasma was used for these analyses. As noted in the text, this results in high values for taurine and aspartic and glutamic acids.

Tab. 2 Die freien Plasma-Aminosäuren bei 6-18jährigen Kindern (Armstrong und Stave, 1973 c)

	Eigene Ergebnisse 5 - 10 Jahre	10 15 Jahre	Brodehl 2 13 Jahre	Vis 9 Mon bis 2 Jahre	O'Brien *et al.*
Alanin	♂ 365,3 ± 103,1 (182,9 – 639,7) ♀ 367,2 ± 82,3 (194,2 – 519,4)	389,7 ± 95,1 (203,1 – 665,5) 415,0 ± 99,2 (239,1 – 613,9)	271,6 ± 35,9	219 (99 – 313)	(140 – 300)
Arginin	♂ 85,3 ± 18,5 (62,0 – 128,6) ♀ 95,3 ± 18,0 (62,0 – 135,5)	96,8 ± 19,2 (59,7 – 156,1) 94,8 ± 14,1 (70,0 – 126,3)	85,5 ± 15,5	31 (11 – 65)	(20 – 90)
Citrullin	♂ 29,6 ± 8,0 (8,6 – 49,1) ♀ 31,0 ± 8,4 (16,0 – 51,4)	32,2 ± 11,2 (10,3 – 60,5) 28,8 ± 8,5 (16,8 – 51,9)			
Cystin[a]	♂ 87,5 ± 21,3 (54,9 – 174,7) ♀ 87,7 ± 16,9 (59,9 – 139,8)	81,9 ± 16,3 (49,9 – 128,1) 87,0 ± 14,2 (68,2 116,5)	87,4 ± 13,3	4 (0 – 40)	-
Glycin	♂ 258,9 ± 70,8 (127,8 – 416,8) ♀ 262,2 ± 47,0 (213,0 – 431,4)	262,2 ± 38,4 (167,8 – 384,8) 269,3 ± 49,3 (203,7 438,1)	219,7 ± 33,3	170 (56 – 308)	(120 – 220)
Histidin	♂ 73,9 ± 17,1 (32,9 – 100,5) ♀ 87,4 ± 16,3 (54,1 – 128,9)	76,9 ± 14,0 (25,1 103,1) 81,4 ± 16,4 (54,8 – 130,8)	79,9 ± 13,5	64 (24 – 112)	(20 – 80)
Isoleucin	♂ 47,1 ± 11,8 (24,4 – 83,8) ♀ 48,0 ± 8,5 (30,5 – 70,9)	50,9 ± 12,9 (19,1 – 84,6) 49,8 ± 10,8 (29,0 – 82,3)	44,2 ± 6,1	44 (26 – 94)	(30 80)
Leucin	♂ 106,0 ± 19,1 (64,0 – 159,3) ♀ 110,3 ± 22,0 (77,7 – 173,0)	105,4 ± 20,9 (38,9 – 142,5) 105,1 ± 20,2 (73,2 - 162,3)	90,7 ± 13,0	75 (45 – 155)	(60 180)
Lysin	♂ 162,0 ± 23,2 (100,5 – 221,6) ♀ 182,9 ± 24,2 (124,5 – 232,6)	168,8 ± 34,0 (102,6 – 238,0) 186,6 ± 35,1 (134,1 – 285,9)	130,6 ± 19,8	87 (45 – 144)	(70 150)
Methionin	♂ 16,7 ± 4,2 (9,4 – 25,5) ♀ 17,5 ± 5,1 (5,4 – 28,2)	17,5 ± 5,8 (6,7 – 36,2) 18,4 ± 6,2 (9,4 - 32,2)	16,1 ± 3,4	21 (3 – 29)	(10 – 20)
Ornithin	♂ 77,9 ± 17,8 (45,4 – 108,2) ♀ 87,2 ± 15,2 (62,0 – 114,2)	70,4 ± 19,8 (31,8 - 112,0) 75,3 ± 16,4 (46,9 – 114,2)	46,1 ± 8,3	40 (10 – 107)	(30 - 90)
Phenylalanin	♂ 51,1 ± 9,4 (29,1 – 69,0) ♀ 51,1 ± 11,1 (24,2 – 78,7)	48,4 ± 8,9 (31,5 – 67,8) 46,9 ± 11,5 (20,6 – 67,2)	47,2 ± 5,4	40 (23 – 69)	(30 – 60)
Prolin	♂ 215,6 ± 69,7 (93,8 373,6) ♀ 208,0 ± 66,7 (76,5 330,1)	234,5 ± 76,8 (82,5 357,9) 216,7 ± 90,6 (90,4 486,5)	178,1 ± 33,0	115 (51 185)	(70 150)
Serin	♂ 147,2 ± 34,9 (84,7 230,3) ♀ 157,1 ± 18,9 (126,5 – 198,9)	143,2 ± 28,7 (81,8 202,7) 148,1 ± 29,9 (85,6 – 245,5)	120,8 ± 14,3	92 (24 172)	(80 110)
Taurin	♂ 96,8 ± 22,9 (53,5 – 137,4) ♀ 93,6 ± 21,4 (61,5 – 135,0)	72,1 ± 24,2 (31,9 – 135,0) 86,1 ± 20,0 (51,9 – 144,6)	—	49 (19 – 91)	(60 – 110)
Threonin	♂ 146,8 ± 40,8 (75,6 - 256,9) ♀ 158,0 ± 33,1 (105,8 241,8)	145,5 ± 40,3 (67,2 - 230,9) 158,0 ± 44,2 (96,6 297,2)	145,3 ± 16,0	60 (33 - 128)	(40 100)
Tyrosin	♂ 60,9 ± 13,3 (30,9 – 88,3) ♀ 66,1 ± 13,5 (34,2 – 90,5)	63,8 ± 15,9 (23,2 - 101,5) 66,9 ± 17,4 (40,8 - 112,6)	45,8 ± 8,3	45 (11 122)	(30 70)
Valin	♂ 211,5 ± 34,8 (112,7 286,1) ♀ 221,3 ± 25,1 (167,4 264,7)	219,5 ± 32,9 (164,0 303,2) 218,0 ± 40,5 (152,9 – 345,0)	181,0 ± 20,5	127 (57 262)	(130 280)

[a] Als $^1/_2$ Cystin berechnet.

Verhalten der freien Aminosäuren im Nüchternserum gesunder Kinder (♂ 5 10 Jahre $n = 30$, ♂ 5 10 Jahre $n = 28$, ♂ 10 15 Jahre $n = 34$, ♀ 10 15 Jahre $n = 29$). Zusammenstellung der in der Literatur mit Hilfe der Säulenchromatographie an Ionenaustauschersäulen bestimmten Werte für die normale Konzentration der freien Aminosäuren im Serum von Kindern. Angaben in µMol/l, ( ) = Schwankungsbereich

Tab. 3 (Liappis und Jaekel, 1974)

—*Comparison of Plasma Amino-acid Levels in Infants of Low Birth Weight Fed on Normal Protein Intake (Groups 1 and 2) and on High Protein Intake (Group 3) and in Full-term Infants*

Amino-acid	Groups 1 and 2 (10 Infants) 7 days–6 weeks	Group 3 (5 Infants) 5 days–6 weeks	Full term (12 Infants) 6 days–3 months
	Mean ± S.D. (mg/100 ml)	Mean ± S.D. (mg/100 ml)	Mean ± S.D. (mg/100 ml)
Taurine	2·10 ± 0·80	2·20 ± 1·05	1·75 ± 1·10
Hydroxyproline	0·77 ± 0·27	0·70 ± 0·24	0·46 ± 0·22
Threonine	2·40 ± 0·40	3·40 ± 1·00	2·20 ± 0·75
Serine	2·90 ± 0·65	3·40 ± 0·30	2·45 ± 0·65
Asparagine	0·50 ± 0·08	0·50 ± 0·16	0·51 ± 0·18
Glutamine	11·1 ± 1·9	9·30 ± 1·40	10·1 ± 1·5
Glutamic acid	2·40 ± 0·50	2·60 ± 0·75	2·30 ± 0·70
Proline	3·85 ± 1·25	8·30 ± 1·55	4·20 ± 1·45
Citrulline	0·36 ± 0·15	0·70 ± 0·32	0·23 ± 0·17
Glycine	2·20 ± 0·45	2·00 ± 0·45	2·05 ± 0·65
Alanine	4·15 ± 0·95	4·10 ± 0·45	3·85 ± 1·05
α-Amino-n-butyric acid	0·22 ± 0·11	0·20 ± 0·07	0·22 ± 0·10
Valine	2·95 ± 0·65	6·50 ± 2·05	3·95 ± 1·25
Homocitrulline	<0·20	0·75 ± 0·14	<0·23
Methionine	0·43 ± 0·11	2·00 ± 2·05	0·46 ± 0·23
Cystathionine	<0·03	0·14 ± 0·10	<0·02
Isoleucine	1·15 ± 0·30	1·80 ± 0·55	1·35 ± 0·45
Leucine	2·25 ± 0·82	3·35 ± 0·70	2·50 ± 0·65
Tyrosine	2·30 ± 0·80	32·0 ± 4·5	2·40 ± 0·75
Phenylalanine	1·30 ± 0·30	6·35 ± 2·15	1·45 ± 0·50
Ornithine	2·05 ± 0·30	2·50 ± 0·45	1·60 ± 0·45
Lysine	3·00 ± 0·30	3·60 ± 0·60	3·10 ± 1·05
Histidine	1·90 ± 0·30	1·65 ± 0·25	1·65 ± 0·30
Carnosine	<0·12	0·20 ± 0·16	0·07 ± 0·17
Arginine	1·25 ± 0·55	1·15 ± 0·25	0·95 ± 0·45

Tab. 4

freie Plasma-Aminosäuren bei Neugeborenen mit normalem und Untergewicht

(Valman, Brown, Palmer, Oberholzer und Levin, 1971)

Verhalten der freien Aminosäuren im Nuchternserum gesunder Männer (n = 37) und Frauen (n = 38) — aufgeteilt in die Gruppe ohne Einnahme von oralen Kontrazeptiva (♂—, n = 28) und in die Gruppe mit Einnahme von oralen Kontrazeptiva (♀+, n = 10). Zusammenstellung der in der Literatur beschriebenen Werte für die normale Konzentration der freien Aminosäuren im Serum von Erwachsenen; Angaben in µMol l

	Eig. Ergebnisse	Breuer, J. u. Mitarbeiter (12)	Gerok (13)	Oepen u. Oepen (14)
Alanin	♂ 404,0 ± 94,3 ♀ [illegible]	378,2 ± 51,6	652,1 ± 55,2	♂ 319,3 ± 18,9 ♀ 306,5 ± 25,7
Arginin	♀+ 340,1 ± 191,0 ♂ 92,4 ± 22,4 ♀ — 95,9 ± 25,0	106,8 ± 25,8	85,5 ± 6,1	♂ 75,4 ± 6,0 ♀ 73,4 ± 4,1
Asparaginsäure	♀+ 92,0 ± 20,6 ♂ 21,0 ± 5,3 ♀ 20,2 ± 5,1	36,1 ± 10,6	33,1 ± 3,6	♂ 14,6 ± 1,5 ♀ 15,3 ± 3,3
Citrullin	♀+ 22,6 ± 6,3 ♂ 46,1 ± 9,7 ♀— 40,3 ± 10,9	50,8 ± 13,7	28,0 ± 1,9	♂ 18,7 ± 1,9 ♀ 13,6 ± 2,3
Cystin*)	— 14,1 ± 1,3 ♂ 109,0 ± 18,3 ♀ 104,8 ± 23,0	102,3 ± 14,1	90,7 ± 8,8	♂ 115,1 ± 21,5 ♀ (125,1)
Glutaminsäure	— 98,3 ± 13,8 ♂ 225,9 ± 84,8 — 214,8 ± 71,3	166,0 ± 46,6	116,3 ± 21,1	♂ 63,1 ± 5,6 ♀ 54,1 ± 6,2
Glycin	— 244,3 ± 61,0 ♂ 242,3 ± 43,9 ♀ 237,9 ± 64,3	249,0 ± 36,0	527,3 ± 34,6	♂ 229,2 ± 1,6 ♀ 214,2 ± 25,2
Histidin	♀+ 223,5 ± 91,8 ♂ 78,7 ± 11,6 ♀— 70,4 ± 15,6	103,7 ± 11,0	83,8 ± 4,5	♂ 67,1 ± 3,2 ♀ 64,3 ± 1,6
Isoleucin	♀+ 74,9 ± 11,6 ♂ 80,8 ± 17,5 56,4 ± 12,3	67,1 ± 12,2	73,9 ± 6,3	♂ 64,6 ± 3,2 ♀ 44,8 ± 2,2
Leucin	♀ 54,0 ± 11,6 ♂ 157,0 ± 29,7 ♀— 117,1 ± 22,9	122,0 ± 16,8	141,0 ± 6,4	♂ 113,5 ± 5,6 ♀ 82,3 ± 3,2
Lysin	♀ — 114,1 ± 17,7 ♂ 221,6 ± 49,9 ♀— 190,1 ± 52,5	186,7 ± 29,4	194,9 ± 6,8	♂ 139,9 ± 6,6 ♀ 133,3 ± 13,2
Methionin	♀+ 194,1 ± 36,3 ♂ 26,1 ± 6,0 ♀— 21,0 ± 6,8	24,8 ± 2,0	25,5 ± 1,0	♂ 21,4 ± 2,2 ♀ 18,6 ± 2,0
Ornithin	♀+ 23,8 ± 6,2 ♂ 84,7 ± 24,2 ♀— 66,6 ± 18,9	84,7 ± 27,2	99,8 ± 11,6	♂ 71,3 ± 6,6 ♀ 60,9 ± 6,6
Phenylalanin	♀+ 37,2 ± 10,7 ♂ 56,9 ± 12,7 ♀— 48,4 ± 11,3	56,9 ± 3,2	56,3 ± 4,5	♂ 48,2 ± 1,9 ♀ 42,8 ± 1,7
Prolin	♀+ 44,9 ± 5,2 ♂ 273,7 ± 61,7 ♀— 217,6 ± 62,7	158,1 ± 53,0	267,6 ± 12,9	♂ 246,3 ± 23,3 ♀ 177,3 ± 19,7
Serin	♀+ 186,5 ± 34,2 ♂ 137,0 ± 35,2 ♀— 142,2 ± 34,6	151,3 ± 35,2	—	—
Taurin	♀+ 135,7 ± 23,5 ♂ 67,1 ± 24,8 ♀ 66,9 ± 17,4	—	—	♂ 78,2 ± 5,7 ♀ 87,5 ± 13,3
Threonin	♀+ 58,1 ± 11,6 ♂ 206,5 ± 57,9 ♀— 193,0 ± 57,6	187,2 ± 41,1	—	♂ 109,3 ± 18,8 ♀ 98,7 ± 11,2
Tyrosin	♀+ 197,4 ± 38,9 ♂ 72,3 ± 12,1 ♀— 62,7 ± 17,2	59,1 ± 6,6	50,2 ± 3,4	♂ 44,8 ± 4,2 ♀ 42,8 ± 1,8
Valin	♀+ 55,9 ± 13,3 ♂ 274,1 ± 52,9 ♀— 214,2 ± 40,9 ♀ 213,0 ± 31,0	248,5 ± 66,6	258,8 ± 8,1	♂ 198,7 ± 12,1 ♀ 152,9 ± 6,9

*) Als 1,2 Cystin berechnet.

Tab. 5

Geschlechtsspezifische Unterschiede der freien Aminosäuren im Serum von Erwachsenen (Liappis, 1972)

Table 3. Fasting Plasma Amino Acid Levels (μmole/liter) of Adults

	Men			Women			
	N*	Mean ± SD		N	Mean ± SD		p†
Taurine‡	91	162	60	102	141	57	0.02
Hydroxyproline	86	20	11	93	16	9	0.02
Threonine	91	146	22	103	154	40	
Serine	91	114	23	103	127	29	0.005
Asparagine	91	49	7	103	47	9	
Glutamic acid‡	89	60	16	102	46	13	0.001
Glutamine	91	645	64	103	576	85	0.001
Proline	91	239	70	103	168	49	0.001
Glycine	91	236	42	103	300	114	0.001
Alanine	91	419	89	103	373	87	0.001
Citrulline	90	37	9	102	35	10	
α-Aminobutyric acid	91	26	8	102	22	8	0.005
Valine	90	252	37	103	209	31	0.001
Half-cystine	87	118	17	99	109	24	0.02
Methionine	91	32	6	103	27	5	0.001
Isoleucine	91	84	18	103	84	13	0.001
Leucine	91	160	27	103	122	23	0.001
Tyrosine	91	72	15	103	61	13	0.001
Phenylalanine	90	65	9	102	56	8	0.001
Ornithine	90	65	18	101	54	18	0.001
Lysine	91	198	31	103	183	34	0.005
Histidine	91	89	11	103	83	14	0.005
Tryptophan	91	60	15	102	50	13	0.001
Arginine	90	89	26	102	75	24	0.001
Σ 23 amino acids	83	3432	308	92	3077	379	0.001

*Number of measurements.

†Significance level of differences in means (two-tailed Student's t test).

‡Platelet-rich plasma was used for these analyses. As noted in the text, this results in high values for taurine and glutamic acid.

Tab. 6

freie Plasma-Aminosäuren bei Erwachsenen

(Armstrong und Stave, 1973 c)

2.1.2.5. Die allgemeine Altersabhängigkeit des Aminosäurespektrums

Allgemein kann man sagen, daß die Aminosäure-Konzentrationen bei Kindern mit dem Alter zunehmen, bei Jungen deutlicher als bei Mädchen (Armstrong und Stave, 1973 d). Cystin und Alanin nehmen auch beim Erwachsenen das ganze Leben über zu. Glutamin variiert am wenigsten, Taurin, Aspariginsäure und Hydroxyprolin variieren am meisten. Bei Jungen, Männern und Mädchen nimmt Prolin mit dem Alter zu, bei Frauen ändert sich der Wert kaum noch.

Armstrong meint, es bestehe vielleicht ein Zusammenhang zwischen dem Insulin-Metabolismus und den Aminosäure-Veränderungen bei wachsenden Jungen, weil gerade die Aminosäuren am deutlichsten zunehmen (verzweigte Aminosäuren und Phenylalanin), die durch Insulinanwendung sinken und bei Diabetes erhöht sind. Hier fehlt eine Erklärung des geschlechtsspezifischen Unterschieds.

	Jungen	Männer	Mädchen	Frauen
Cystin	0,31	0,35	0,47	0,64
Alanin	0,39	0,19	0,30	0,29
Prolin	0,51	0,21	0,32	-
Threonin	0,43	-	0,43	-0,23
Serin	-	-0,30	-	-0,24
Asparigin	0,38	-	-	-0,20
Valin	0,41	-	-	0,18
Isoleucin	0,60	-	-	-
Leucin	0,55	-	-	-
Phenylalanin	0,50	-	-	0,18
Glutamin	0,52	-	-	0,29
Glycin	0,26	-	0,29	0,18
Citrullin	-	0,38	-	0,58
Methionin	0,55	-	0,30	-
Tyrosin	-	0,21	-	0,33
Ornithin	-	-	-	0,40
Lysin	0,37	-	-	0,20

Tab. 7

Zusammenhänge zwischen Alter und Plasma-Aminosäure-Konzentrationen. PPM-Koeffizient

Durchgehend unterstrichene Ziffern: p 0,001

Unterbrochen unterstrichen: p 0,01

Nicht unterstrichen: p 0,05

Nur statistisch signifikante Werte!

	Jungen	Männer	Mädchen	Frauen
Histidin	0,36	-0,20	-	-
Arginin	0,26	-	0,40	-

Tab. 7 (Fortsetzung)

Eine ausführliche Untersuchung über die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren im Alter (durchschnittliches Alter: 79 Jahre) liegt von Bertolini, Santagostino, Barbiano und Belgioioso di Belgioios (1972) vor. Generell kann man sagen, daß bei den Männern im Alter die Plasma-Aminosäuren eher abnehmen, während sie bei den Frauen zunehmen. Die geschlechtsspezifischen Unterschiede verschwinden.
Insgesamt konnte man bei den alten Leuten eine deutliche Verminderung von Serin, Ornithin, Lysin und Histidin, in geringerem Ausmaße von Threonin sehen, während vor allem Cystin, aber auch Glutaminsäure, Tyrosin und Phenylalanin erhöht waren.
Bei den Männern waren zusätzlich Prolin, Citrullin, Glycin und Leucin verringert, bei den Frauen Alanin vermehrt.
Bertolini versucht diese Veränderungen zu erklären:
Serin ist Carrier für Methylgruppen und Vorstufe des Äthanolamins bei der Phospholipid-Synthese, die im Alter nachläßt.
Histidin spielt eine wichtige Rolle bei der Hämatopoese, die im Alter verringert ist. Histidin ist auch an der Synthese von Carnosin und Anserin beteiligt, zweier Peptide die massenhaft im Muskelgewebe vorhanden sind (auch hier Änderungen im Alter).
Die Zunahme von Glutaminsäure im Plasma könnte die Aktivitätsabnahme einiger wichtiger Zyklen widerspiegeln, an denen diese Aminosäure beteiligt ist.
Die Schilddrüsenhormone und die Katecholamine, deren Vorstufe das Tyrosin ist, sollen im Alter nicht mehr so stark vertreten sein, vielleicht daher die Erhöhung des Plasma-Tyrosins.

Das folgende Schema zeigt noch einmal die relativen Veränderungen des Aminosäure-Spektrums im Laufe des Lebens. Die Buchstaben hinter den Zeichen (+/-) geben an, welches Hormon (soweit aus der Literatur bekannt) diese Aminosäure-Veränderung herbeiführen könnte. (Ein genauer Überblick über die Hormone folgt im Kapitel 2.2.).

Bei dieser Zusammenstellung ist nur die allgemeine Tendenz, nicht die statistische Signifikanz berücksichtigt, deshalb gibt sie nur einen ungefähren Hinweis auf eventuell mögliche Wirkungsmechanismen.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Thr	+ W	+ W Ö	+ W	+ W Ö	n	n
Ser	+ W Im	+ W Im	+ W Im	+ W Im	n	n
Gly	+ W	+ W	+ W	- G	n	- Ö P G
Ala	+ W C	n	n	- P G	n	- P G
Met	+ W A	+ W	+ W A	n	- G P A I	- G P A I
Cys	+	- G P I	- G I	- G P I	n	- G P I
Iso	+ W A	n	+ A W	- G	- G A	- G A
Leu	+ A	n	+ A	n	- G I A	- G I A
Val	+ A	n	+ A	n	- G I A	- G I A
Phe	+ A	n	n	- Ö I	- O I A	- Ö I A
Tyr	- G	- G Ö P	n	- G Ö P	- G Ö P	n
Pro	+ W	+ W	+ W	n	- G P	- G P
His	+	n	+	+	n	n
Arg	+	+	+	+	n	- P Ö O G
Lys	+	n	+	n	- I G P	- I G P
Glu	+ A	- Ö	-	- Ö	n	n
Asp	+ I	+ I		n	n	+ I
Cit	- G	- P G	+	- P G	- P G	- P G
Orn	+	- Ö P I G	+	n	- Ö P I G	- Ö P I G
Tau	+ W I	+ W I	n	+ W I	n	n

Tab. 8

(1) = Männer im Vergleich zu Jungen

(2) = Frauen im Vergleich zu Mädchen

(3) = junge Männer im Vergleich zu alten Männern

(4) = junge Frauen im Vergleich zu alten Frauen

(5) und (6) = geschlechtsspezifischer Unterschied (Frauen im Vergleich zu Männern)

Im = Veränderungen bei Insulinom

I = Veränderungen bei Insulin i.v.

I = Im + I

G = Glucagon subkutan (mehrere Tage)

Literaturhinweise im Kapitel 2.2. !

W = Wachstumshormon über mehrere Tage bei hypophysärem Zwergwuchs
Ö = Diäthylstilböstrol (bei Männern)
P = Progesteron i.m.
A = angenommene Wirkung von Androgenen (Zachman et al)
C = Glucocorticoide

Bei (3) und (4), den Vergleichen von alten Leuten mit jungen Erwachsenen wird als Hormonwirkung die Differenz des normalen Hormonspiegels zu dem verringerten Hormonspiegel im Alter genommen. Der Vergleich geht von der Annahme aus, daß die Aminosäure-Veränderungen im Alter eine Umkehr der Veränderungen während der Pubertät sind.
Bei (5) und (6) muß die Androgen-Wirkung natürlich mit umgekehrten Vorzeichen gesehen werden, Androgene vermindern nicht den Aminosäurespiegel bei der Frau, sondern erhöhen denjenigen des Mannes, daher der geschlechtsspezifische Unterschied (u.a.).

Man kann aus dieser Übersicht entnehmen, daß Progesteron bei den geschlechtsspezifischen Unterschieden der Erwachsenen eine größere Rolle spielt als die Östrogene.
Die Tatsache, daß Insulin und Glucagon relativ oft in das Schema eingefügt werden können, regt zu Überlegungen an. Die These von Armstrong und Stave (1973 d), daß es vielleicht einen Zusammenhang zwischen den Aminosäure-Veränderungen beim wachsenden Jungen und dem Insulin-Metabolismus geben könnte, steht noch im Raum.

2.1.2.6. Beziehungen zwischen den Mengen einzelner Aminosäuren und denen anderer Blutbestandteile

Von Interesse ist die Frage, ob es zwischen den einzelnen Aminosäuren und bestimmten anderen Blutbestandteilen einen Zusammenhang gibt.

Nach Armstrong und Stave (1973 f) gibt es keinen Hinweis auf eindeutige Beziehungen zu Hämoglobin, Blutglucose, Plasma-Cholesterin oder Harnsäure.

Zwischen den einzelnen Aminosäuren selbst sind eher Korrelationen festzustellen, z.B. zwischen Leucin und Isoleucin. Threonin, Serin und Glycin zeigen deutliche Beziehungen zueinander bei Jungen, Mädchen und Männern. Bei Frauen fehlt (!) der Zusammenhang zwischen Threonin und Glycin.

2.1.2.7. Intelligenzquotient und Aminosäurespektrum

Die Aminosäuren spielen im Hirnstoffwechsel eine wichtige, offensichtlich sehr differenzierte Rolle (siehe Kapitel 2.7.3.). Störungen des Aminosäure-Metabolismus treten oft mit geistiger Retardierung und neurologischen Ausfallserscheinungen auf. Hierunter fallen erbliche Störungen aber auch die Proteinmangelkrankheit Kwashiorkor. Bei Lebererkrankungen kann es zur Encephalopathie kommen. Es könnte sein, daß die veränderten Blut-Aminosäurespiegel die Hirn-Aminosäurespiegel so beeinflussen, daß die geistige Leistungsfähigkeit tangiert würde. Andererseits wäre es auch denkbar, daß sich eine bestimmte Konzentration wichtiger freier Aminosäuren im Blut positiv auf die Gehirnleistung auswirkte.

Der Zusammenhang zwischen dem Intelligenzquotienten und den einzelnen Aminosäuren wurde von Armstrong, Mc Call und Stave (1973) überprüft (bei Kindern). Es fand sich ein Zusammenhang für Glycin bei Mädchen und Tryptophan bei Jungen.

Logan und Synder (1971) hatten schon eine Neurotransmitterfunktion für Glycin (sowie Glutaminsäure und Aspariginsäure) im Zentralnervensystem vorgeschlagen. Tryptophan ist Vorstufe des Serotonins.

Der Geschlechtsunterschied bei den obigen Befunden ist schwer zu erklären.

2.1.2.8. Aminosäurespektren unter körperlicher Belastung

Über die Veränderungen des Aminosäurespektrums bei körperlicher Belastung liegen ausführliche Berichte vor (Ahlborg, Felig, Hagenfeldt, Hendler und Wahren, 1974; Felig und Wahren, 1971). Hier wird in eindrucksvoller Weise der im Kapitel 2.1.1. erwähnte „Glucose-Alanin-Zyklus" deutlich.

a) kurze Belastung (bis 40 Minuten)

Die Veränderungen bei kurzer, leichter Belastung (30% der maximalen Sauerstoffaufnahme oder 400 kg-m/min) sind nicht sehr ausgeprägt. Von den Plasma-Aminosäuren zeigt nur Alanin eine deutliche Abweichung, es steigt um 20-40% an. Der Insulinspiegel nimmt leicht ab, Glucagon bleibt konstant. Das Glycerin im Blut nimmt zu, der Anteil der freien Fettsäuren am oxidativen Metabolismus steigt auf ca. 60%.
Der Aminosäureaustausch (arteriovenöser Unterschied in den belasteten Extremitäten) zeigt bereits einige Veränderungen. Die verzweigten Aminosäuren und Phenylalanin, Tyrosin, Glycin und Threonin werden vom Muskel nicht mehr abgegeben, sondern nur noch aufgenommen. Diese Tendenz verstärkt sich bei längerer Belastung (dann wird auch Citrullin aufgenommen).

Schwere körperliche Belastung (1200 kg-m/min) führt in 40 Minuten zu einem noch deutlicheren Anstieg des Plasma-Alanins (insgesamt um 60 bis 96%), die Alanin-Abgabe des Muskels nimmt bis zu 500% zu. Außer Alanin sind auch noch Methionin, Isoleucin, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin bis zu 35% im Plasma vermehrt. Interessant ist, daß abweichend von den Beobachtungen bei leichter körperlicher Belastung Isoleucin, Leucin, Threonin und Serin vom Muskel abgegeben werden.

b) langandauernde körperliche Belastung (bis 4 Stunden)

Länger andauernde körperliche Belastung führt zu einer signifikanten Änderung des Plasma-Aminosäurespektrums (siehe Tabelle 9). Der Insulin-Spiegel sinkt auf den halben Wert, Glucagon steigt auf eine mehr als 5fach erhöhte Konzentration an.
Die Blut-Glucose wird vermindert (nach 4 Stunden: -30%), Lactat

und Pyruvat nehmen deutlich zu, ebenso die freien Fettsäuren und Glycerin.

Die Glucose-Aufnahme des Muskels steigt deutlich an, die Spitze ist nach 90 Minuten erreicht (17fache Steigerung), dennoch sinkt der Glucose-Anteil am oxidativen Metabolismus von 40% auf 30% ab. Die Organe des Pfortadersystems geben wesentlich mehr Glucose ab (wohl vor allem die Leber), daher nehmen sie in zunehmendem Maße (2-10fach) Gluconeogenese-Substrate auf. Die Aufnahme von Gluconeogenese-Substraten (gemessen wurden Lactat, Pyruvat, Alanin und Glycerin) entspricht nach 4 Stunden 45% der Glucose-Abgabe (in Ruhe: 20-25%). Die Glucose-Aufnahme des Muskels übertrifft bei längerer Belastung die Glucose-Abgabe durch die Eingeweide.

Zusammenfassung

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen die einmalige Rolle des Alanins. Alanin ist die einzige Aminosäure, die immer vom Muskelgewebe abgegeben und durch die inneren Organe (Leber!) aufgenommen wird. Die erhöhte Alanin-Bildung bei Belastung in der Zelle - wahrscheinlich durch Transaminierung aus Pyruvat - verhindert eine Anhäufung von Stickstoffverbindungen (z. B. Ammoniak).
Das C-Skelett des Alanins ist, wie schon erwähnt, in der Leber nicht nur ein glykolytisches Endprodukt, sondern auch eine wichtige endogene Vorstufe für die hepatische Glucoseneubildung. Diese Glucose gelangt z.T. wieder in den Muskel, wird zu Pyruvat abgebaut und kann wieder zu Alanin transaminiert werden. Felig geht davon aus, daß 13-18% der verbrauchten Glucose im Muskelgewebe in Alanin übergehen (Felig et al, 1971). Je nach Ausmaß der körperlichen Belastung beschleunigt sich dieser Zyklus. Der Plasma-Alanin-Spiegel zeigt nach längerer Belastung trotz stark erhöhter Abgabe aus dem Muskel eine Tendenz zur Normalisierung, wohl aufgrund einer erhöhten Aufnahme durch die Leber.

Felig erwähnt Quellen, nach denen die Stickstoffausscheidung bei körperlicher Belastung nicht erhöht sein soll. Dies widerspräche einem Anstieg der Gluconeogenese aus Aminosäuren.

	1	2	3	4	5	6	7
	kurze Belastung			lange B.	kurzes Fasten	Diabetes mellitus	Cushing Syndrom
	leicht		schwer				
Thr	n	n	n	-	-	-	(-)
Ser	n	(+)	n	-	-	-	(-)
Gly	n	n	n	(-)	-	-	(-)
Ala	+	++	++	(+)	n	-	+
Met	n	(+)	+	n	-	+	n
Cys	n	n	n	(+)	n	(-)	
Iso	n	n	+	+	+	+++	n
Leu	n	n	+	+	+	+++	(+)
Val	n	n	n	n	+	+++	(++)
Phe	+	(+)	+	+	n	(+)	(+)
Tyr	n	n	+	+	+	(+)	(+)
Pro	n	n	(+)	-	+	(-)	n
His	n		n		+	(+)	
Arg	(+)		(+)		-	(-)	
Lys	n	n			-	n	
Asp		(+)	n				n
Cit	n	n	(-)	n	n	(-)	(-)
Tau	n	n	(+)	n	+	(+)	(+)
α-AB	n	(-)	n	n	++	++	n
Lac		+	(Lactat)				
Pyr		+	(Pyruvat)				

Tab. 9

Statistisch nicht signifikante Veränderungem sind in Klammern gesetzt, Reihe 5 ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet. α-AB = α-Aminobuttersäure

\+ = bis um 50% erhöht (mindestens +10%)

\- = bis um 50% erniedrigt (mindestens -10%)

++ = um 50 - 100% erhöht, +++ = mehr als 100% erhöht

-- = um mehr als die Hälfte reduziert, --- = nur noch in Spuren vorhanden

n = im Normbereich (± 10%)

5 = Felig, Owen, Wahrem und Cahill Jr., 1969

6 = Felig, Marliss, Ohman, Cahill Jr., 1970

7 = Wise, Hendler und Felig, 1973

Interessant ist bei Belastung das Verhalten von Phenylalanin und Tyrosin. Diese Aminosäuren sind im Plasma erhöht, obwohl sowohl die inneren Organe des Pfortadersystems als auch das Bein Phenylalanin und Tyrosin aufnehmen.

Glutamin ist in Ruhe am Transport von Aminogruppen aus peripheren Geweben beteiligt. Es gibt in der Literatur keinerlei Hinweis für eine ähnlich wichtige Rolle des Glutamins wie die des Alanins bei körperlicher Belastung.

Das Aminosäurespektrum bei körperlicher Belastung zeigt Parallelen zu kurzem Fasten, Diabetes und Cushing' Syndrom (siehe Tabelle 9).
Auch bei kurzem Fasten werden die Glykogen-Reserven vermindert, es werden vermehrt Glucose-Vorstufen von der Leber aufgenommen, Glucagon ist erhöht. Allerdings bilden sich diese Veränderungen bei längerem Fasten zum Teil schnell zurück, auch ist die Glucose-Verwertung vermindert. Der Organismus ist bei körperlicher Belastung wie bei kurzem Fasten bestrebt, den Blutglucose-Abfall zu beschränken und die Glykogenvorräte zu schonen.
Die Ähnlichkeiten zum Diabetes-Spektrum sind leicht verständlich angesichts des ständig fallenden Insulinspiegels.

Die Auswirkungen körperlicher Belastung auf Diabetiker wurden von Wahren, Hagenfeldt und Felig (1975) untersucht. Bereits nach kurzer Dauer zeigen Diabetiker ähnliche Reaktionen wie Normalpersonen nach sehr langer Belastung. Diabetes scheint die metabolische Anpassung an die körperliche Belastung zu beschleunigen.

2.1.2.9. Aminosäurespektren nach Proteinmahlzeiten

Proteinzufuhr führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen aller Aminosäuren. Am deutlichsten sind die verzweigten Aminosäuren sowie Phenylalanin, Tyrosin, Arginin und Lysin erhöht, am geringsten ist der Glycin-Anstieg (Aoki, Muller, Brennan und Cahill Jr., 1973; Palmer, Rossiter, Levin und Oberholzer, 1973). Die Erhöhung der verzweigten Aminosäuren hält am längsten an, vielleicht weil diese Aminosäuren am wenigsten in der Leber meta-

bolisiert werden.

Die Eiweißmahlzeit führt auch zu erhöhten Insulin- und Glucagonspiegeln.

Die Erhöhungen der Plasma-Aminosäuren entsprechen nicht ganz den Zusammensetzungen der Mahlzeiten, dies ist wohl auf eine teilweise bereits bei der Absorption erfolgende Umwandlung der Aminosäuren zurückzuführen (Palmer et al, 1973).

Die arteriovenöse Differenz nach einer Proteinzufuhr wurde von Aoki et al (1973) sowohl im Vollblut als auch im Plasma und in den Blutkörperchen bestimmt, allerdings nur bei einer einzigen übergewichtigen Frau nach 6 Wochen Fasten. Man kann aus den Ergebnissen ablesen, daß die Aminosäuren auch durch Blutzellen transportiert werden. Bei Taurin sieht es so aus, als ob es von den Blutzellen an das Gewebe abgegeben, dagegen (gleichzeitig) vom Plasma aus dem Gewebe aufgenommen wird.

2.2. Endokrine Einflüsse und Erkrankungen

2.2.1. Insulin

2.2.1.1. Wirkungen auf den Stoffwechsel, Veränderungen bei Insulinmangel

Den Kohlehydrat-Stoffwechsel betreffend greift Insulin vor allem in den Glucoseabbau und den Glykogenaufbau regulierend ein. Insulin stimuliert den Glucosetransport aus dem Blut in das Fett- und Muskelgewebe, aktiviert die Glykogensynthese durch Induktion der Glucokinase, Phosphofructokinase und Pyruvat-Kinase.

Ein Insulinmangel führt daher zu einem Anstieg der Blut-Glucose. Bei Diabetes ist die periphere Glucose-Verwertung herabgesetzt, die Glucose-Aufnahme durch die Zelle nimmt ab. Im normalen Glucoseabbauweg entsteht ein „Stau", auch der Pentosephosphatzyklus ist beeinträchtigt. Die Situation wird noch verschlechtert durch eine auf Hochtouren laufende Gluconeogenese, die normalerweise durch Insulin begrenzt wird. Die Leber nimmt bedeutend mehr Gluconeogenese-Vorstufen auf, der Anteil an der Glucose-Abgabe dieses Organs beträgt beim Diabetiker ca. 30% (normal: ca. 10%) (Wahren, Hagenfeldt und Felig, 1975). Trotz enormer Glucose-Verluste über die Nieren bei Diabetes ist die Erhöhung der Blut-Glucose auch als Anpassungsmechanismus zu verstehen, da Schwierigkeiten bestehen, den Zellen Glucose über das gehemmte Transportsystem zuzuführen.

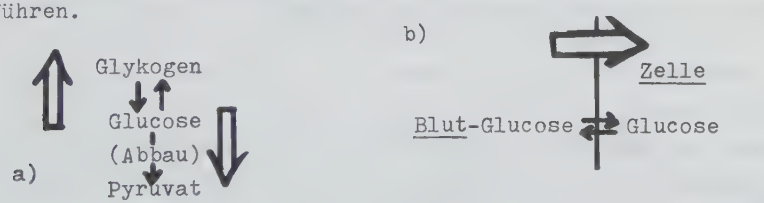

Abb. 3 Wirkungen des Insulins ⇨

Den Fettstoffwechsel betreffend fördert Insulin die Lipogenese bzw. hemmt die Lipolyse in den Fettzellen. Außerdem stimuliert es die Aufnahme von freien Fettsäuren in die Muskelzellen.

Bei Insulinmangel „verstopft" der Zitratzyklus, Acetyl-CoA kann nur noch eingeschränkt verwertet werden. Beim Diabetiker ist die Lipolyse gesteigert, die Fettsäuren im Blut sind erhöht, der Fettsäureabbau nimmt zu. Der Weg in den Zitratzyklus ist nur begrenzt möglich, es wird in wachsendem Ausmaß Acetoacetat, ß-Hydroxybuttersäure und Aceton (= Ketokörper) gebildet. Von einer bestimmten Konzentration ab wirkt Acetoacetat toxisch auf das Zentralnervensystem. Die Anhäufung der Ketokörper führt zu schweren Störungen der Homöostase, die Alkalireserve wird eingeschränkt, es kommt zur metabolischen Azidose und schließlich zum Koma.
Beim Diabetiker macht die Ketokörper-Abgabe ca. 45% der Fettsäure-Aufnahme aus (normal: ca. 30%), in der diabetischen Azidose steigt der Anteil auf 85% (Wahren et al, 1975).

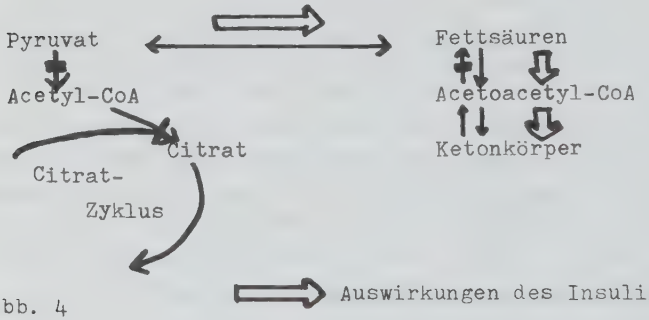

Abb. 4

2.2.1.2. Einfluß auf Plasma-Aminosäuren

a) Insulin-Wirkung

Es ist bekannt, daß Insulin die Proteinsynthese stimuliert. Es fördert den Aminosäure-Transport in die Gewebe und führt dort zu erhöhter RNA- (m-RNA) Bildung. Die Proteolyse wird durch Insulin gehemmt.

Es gibt zwei Methoden, um die Wirkung von Insulin auf die einzelnen Aminosäuren zu untersuchen:
1.) Die Insulininjektion beim gesunden Patienten und 2.) Aminosäurebestimmungen an Patienten mit chronischem Hyperinsulinismus beim Insulinom.

Zimmermann-Telschow, Herberg, Gries, Betghe und Zimmermann (1969) stellten nach einer Insulininjektion eine Verminderung aller Aminosäuren außer Asparaginsäure und einer deutlichen Zunahme des Taurins fest.
Beim chronischen Hyperinsulinismus (Adibi, Morse und Amin, 1975) ist das Bild etwas bunter, zwar sind auch hier die meisten Aminosäuren verringert, Glycin und in geringerem Maße Serin, Alanin und Tyrosin sind aber erhöht.
Vergleicht man beide Arbeiten, kann man sagen, daß Insulin wahrscheinlich die Plasma-Konzentrationen von Leucin, Valin, Histidin und Arginin senkt, Taurin dagegen anhebt. Es ist denkbar, daß die verringerten Aminosäuren vermehrt von der Zelle aufgenommen werden.
Die Taurin-Erhöhung ist interessant. Aus der Arbeit von Knauff, Seybold und Miller (1964) kann man eine relative Taurin-Erhöhung (im Vergleich zur Cysteinsäure) bei Lebercirrhose feststellen. Es ist bekannt, daß bei Lebercirrhose der Insulinspiegel erhöht ist. Inwieweit man hier von einer bisher nicht beschriebenen Insulin-spezifischen Wirkung sprechen kann, ist schwer zu sagen.

Gly	Ala	Leu	Val	Phe	His	Arg	Lys	Orn	Tau	α-AB	Glu	Glc	FFS	C	
-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++		--	+	-	++	(1)
++	+	-	-	n	-	-	n			--	--				(2)

Tab. 10
(1) = Veränderungen bei Insulin i.v.
(2) = Veränderungen beim Insulinom
α-AB = α-Aminobuttersäure, Glu = Glucose, Glc = Glycerin, FFS = freie Fettsäuren, C = 11-Hydroxycorticoide

Sowohl beim Insulinom, als auch bei exogener Insulinzufuhr ist der Valin/Lysin-Quotient erniedrigt und der Tyrosin/Valin-Quotient erhöht. Diese Veränderungen finden sich auch bei Laennec's Cirrhose, Prednisolon-Anwendung, Hyperammonämie, Infektionen und dem atypischen Plasmozytom (1 Fall).

Aminosäure-Quotienten werden errechnet, indem man die molaren Konzentrationen der entsprechenden Aminosäuren durcheinander dividiert.

b) Diabetes mellitus

Da viele Aminosäuren Gluconeogenese-Vorstufen sind, wirkt sich die verstärkte Gluconeogenese bei Insulin-Mangel auch auf das Aminosäurespektrum aus. Die Leber nimmt beim Diabetiker deutlich mehr Threonin, Serin, Prolin, Glycin, Methionin, Tyrosin und Phenylalanin auf (Wahren et al, 1975). Außerdem ist ein vermehrter Protein-Abbau zu beobachten.
Die Aminosäuren zeigen bei Diabetes eine allgemeine Tendenz zum Konzentrationsanstieg, nur Glutamin, Glycin, Cystin und Citrullin nehmen eher ab (Wahren et al, 1975; Adibi et al, 1975; Bertolini, Barbiano di Belgioiose, Santagostino und Surian, 1971; Felig, Marliss, Ohman, Cahill, 1970; Blackshear und Alberti, 1975; Wahren, Felig, Cerasi und Luft, 1972).
Am deutlichsten erhöht waren die verzweigten Aminosäuren und α-Aminobuttersäure. Es ist u.a. am isolierten fötalen Mäuseherzen festgestellt worden, daß der Transport der verzweigten Aminosäuren in die Zelle außerordentlich stark durch Insulin beeinflußt wird. Dies wäre eine Erklärung für den Plasma-Anstieg. Es ist bekannt, daß der Abbau der verzweigten Aminosäuren in den Zitrat-Zyklus einmündet. Dieser ist durch den Insulin-Mangel regelrecht „verstopft" (siehe 2.2.1.1.), ein Rückstau mit Auswirkungen auf den Plasma-Spiegel wäre denkbar.

Untersuchungsergebnisse von Wahren et al (1972 und 1975) stellen die obigen Erklärungen für den Anstieg der verzweigten Aminosäuren im Plasma in Frage. Beim Diabetiker zeigten die inneren Organe des Pfortadersystems und die Extremitäten weder eine erhöhte Abgabe noch eine verminderte Aufnahme von verzweigten Aminosäuren.

Ein Vergleich der Aminosäure-Veränderungen bei Diabetes einerseits und Insulininjektion bzw. Insulinom andererseits zeigt ein deutlich entgegengesetztes Verhalten der verzweigten Aminosäuren Leucin und Valin, außerdem bei Histidin, Ornithin und α-Aminobuttersäure. Der Plasma-Spiegel dieser Aminosäuren scheint daher eindeutig durch Insulin beeinflußt zu werden.

Bei Diabetes ist der Glucagon-Spiegel erhöht. Vielleicht werden

die Abnahmen im Plasma von Threonin und Alanin auch durch Glucagon vermittelt.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Glutamin		(-)'	-'			n			
Glycin	n	(-)	n	-	n	-	-	-	
Alanin	n	n	n	-	n	n	-	(-)	
Cystin	(-)	(-)	(-)	n			(-)	-	(-)
Isoleucin	(+)	(+)	++	++	n	n	+++	(-)	(-)
Leucin	+	(+)	++	++	+	n	+++	-	(-)
Valin	+	(+)	++	++	+	-	+++	-	(-)
Tyrosin	(+)	n	(+)	n	n	(+)^{x}	(+)		(-)
Histidin		++	++		n	+	(+)	-	-
Prolin	(+)	(+)	++	n		++	(-)		-
Lysin		+	++		+	n	n	(-)	-
Glutaminsäure		(+)	(+)			+		n	
Asparaginsäure		+++	(+)	-		+++^{x}		+	
Citrullin	n	(-)	n	n	-		(-)	-	-
Ornithin		++	+			++	(+)	-	--
Taurin	(+)	(+)	-	n			(+)	+++	
◄-Amino-buttersäure	++	++	+++	+	n		++	--	

Tab. 11

x = Vollblut, ' = Glutamin+Asparigin, in Klammern: statistisch nicht signifikante Veränderungen, Reihe (5) ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet.

(1) = Diabetes, arteriell gemessen (Wahren et al, 1975)

(2) = Diabetes bei Frauen (Bertolini et al, 1971)

(3) = Diabetes bei Männern (Bertolini et al, 1971)

(4) = Diabetes, arteriell gemessen (Wahren et al, 1972)

(5) = juveniler Diabetes (Adibi et al, 1975)

(6) = experimentelle diabetische Ketoazidose, Ratten (Blackshear et al, 1975)

(7) = diabetische Ketoazidose (Felig et al, 1970)

(8) = Insulinwirkung (s.o.)

(9) = Glucagon-Wirkung (Landau, Lugibihl, 1969)

Bertolini et al (1971) verglichen weibliche mit männlichen Diabetikern. Im Falle der Frauen waren bei den verzweigten Aminosäuren sowie bei Phenylalanin und Tryptophan die Veränderungen gegenüber der Norm (Anstieg) wesentlich weniger ausgeprägt. Hier könnten sich die weiblichen Sexualhormone positiv auswirken. Dagegen sind die Plasma-Konzentrationen von Asparaginsäure und Ornithin bei weiblichen Diabetikern stärker erhöht als bei männlichen. Eine Zunahme der Asparaginsäure wird von Frauen berichtet, die während des normalen Zyklus in der LH-Phase sind (Oepen, Oepen und Fuchs, 1969). Ornithin ist dagegen bei Frauen sonst immer niedriger konzentriert als bei Männern. Die Ursache für das abweichende Verhalten bei Diabetes ist unbekannt.

Aufschlußreich ist der Vergleich einiger Aminosäure-Quotienten. Bei Diabetes ist relativ oft ein niedriger Tyrosin/Valin-Quotient zu beobachten. Bei Patienten mit hohem Insulinspiegel (Insulinom oder Injektion) ist dieser Quotient erhöht.
Einen ähnlichen Wert wie bei Diabetes findet man nur bei Phenylketonurie, Kwashiorkor und nach 7tägigem Fasten.

c) Vergleich der Aminosäurespektren durch Insulineinwirkung und bei Diabetes mit anderen die Aminosäurespiegel verändernden Einflüssen

Unterernährung (Eiweißmangel) zeigt deutliche Parallelen zu der Insulin-Injektion. Bei Unterernährung ist der Insulin-Spiegel allerdings verringert, die Aminosäure-Reaktionen gehen wahrscheinlich auf eine Erhöhung des Wachstumshormons zurück, das hier offenbar ähnlich wie Insulin wirkt. Das Wachstumshormon fördert bekanntlich ebenfalls die Proteinsynthese und die Aufnahme von Aminosäuren in verschiedene Gewebe, insbesondere in das Muskelgewebe.

Diabetes hat ein vergleichbares Spektrum wie kurzes Fasten, eine Protein-Mahlzeit, das Cushing-Syndrom, die Arteriosklerose, eine Laktazidose und der letale Schock.
Beim Fasten ist, wie schon erwähnt, der Insulin-Spiegel verringert. In der Anfangsphase gibt es noch keinen Anstieg des Wachstumshormons, dies könnte den Unterschied zum chronischen

Hungerzustand erklären.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Glycin	?	+	-	n	+	-	n	+	+
Cystin	-	-	-						
Isoleucin	n	-	++	++	+++	n	+	+++	+
Leucin	-	--	++	++	+++	+	+	+++	++
Valin	-	--	++	++	++	++	+	++	+
Tyrosin	?	-	(+)	n	+++	+	n	++	++
Histidin	-	n	+	n	++		+	++	++
Lysin	-	--	(+)		+++		++	+++	++
Glutaminsäure	n		+	n	++		+		++
Ornithin	-	-	+		+		+	n	++
α-Aminobuttersäure	--	--	++	+	+	n	-	+++	+++
Arginin	-	n	n		+++		+	-	-

Tab. 12

Die Reihen sind nicht nach statistischer Signifikanz geordnet.

(1) = Insulin-Wirkung

(2) = Unterernährung (Smith, Pozefsky und Chhetri, 1974)

(3) = Diabetes mellitus

(4) = kurzes Fasten (Adibi und Drash, 1970)

(5) = Protein-Mahlzeit (Aoki, Muller, Brennan, Cahill Jr., 1973)

(6) = Cushing-Syndrom (Wise, Hendler und Felig, 1973)

(7) = Arteriosklerose (Oberwittler, Jennett, Schulte, Papavassilou und Hauss, 1975)

(8) = Laktazidose (Marliss, Aoki, Toews, Felig, Connon, Kyner, Huckabee und Cahill, 1972)

(9) = letaler Schock (La Brosse, Beech, Mc Laughlin, Mansberger, Keene und Cowley, 1967)

Die Parallelen des Diabetes zu der Proteinmahlzeit unterstützen die Feststellung, daß bei Insulinmangel verstärkt endogenes Protein abgebaut wird.

Es ist bekannt, daß das Cushing-Syndrom das Auftreten eines Diabetes mellitus umfaßt. Cortisol ist ein Gegenspieler des Insulins, die Hypophyse hat diabetogene Wirkung. Arteriosklerose und Schock werden noch ausführlich besprochen (Kapitel 2.7.6.2 bzw. 2.6.1.).

Bei den von Wahren et al (1975) untersuchten Diabetikern war

der Laktat-Spiegel nur mäßig erhöht.

2.2.2. Wachstumshormon

Das Wachstumshormon wird im Hypophysenvorderlappen gebildet. Es spielt eine wichtige Rolle beim Wachstum des jugendlichen Organismus.
Wachstumshormon hemmt die Lipidsynthese, der Fettabbau ist gesteigert, es treten Ketokörper auf. Bezüglich des Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels zeigt sich ein antagonistischer Effekt zum Insulin. Wachstumshormon verringert die Glucoseverwertung und führt zur Hyperglykämie, es fördert die Gluconeogenese.
Auf den Eiweißstoffwechsel wirkt es wie Insulin anabol. Die Stickstoffausscheidung wird herabgesetzt, der Aminosäuretransport in die Zellen gefördert. Die RNS-Synthese ist erhöht.

Über das Verhalten der einzelnen Aminosäuren im Plasma unter Einwirkung des Wachstumshormons ist es schwer, ein einheitliches Bild zu erlangen. Fest steht wohl, daß nach einmaliger (i.v.-) Anwendung des Hormons verschiedene Aminosäuren vermindert werden (Stahnke, Menking, Rybak und Blunck, 1973).
Anders liegen die Verhältnisse bei längerer Behandlung. Zachman (1969) untersuchte Kinder mit hypophysärem Zwergwuchs vor und nach 3-5tägiger Behandlung mit Wachstumshormon. Er stellte bei Hormonmangel deutlich verringerte Konzentrationen von Threonin, Serin, Alanin und Prolin fest. Die anderen Aminosäuren waren zum Teil verringert, zum Teil im Normalbereich. Unter der Behandlung stiegen fast alle freien Aminosäuren im Plasma an, am stärksten Threonin, Serin, Glycin und Methionin, dann Taurin, Prolin und Alanin. Diese Aminosäuren scheinen besonders empfindlich auf Wachstumshormon zu reagieren.
Eine Erklärung für die Konzentrationssteigerungen ist schwer zu finden. Zinneman (1969) weist auf eine eventuell gesteigerte intestinale Absorption hin. Der genaue Mechanismus ist unbekannt.

Aminosäure-Quotienten lassen sich aus den zitierten Veröffentlichungen nicht errechnen, da Zahlenangaben fehlen.

	Tau	Thr	Ser	Gly	Ala	Val	Met	Iso	Leu	Tyr	Phe	Lys	His	Pro	Arg
(1)	(-)	-	-	-	-	n	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	n	-	n
(2)	++	+++	+++	+++	++	n	+++	++	n	(+)	(+)	(+)	n	++	n

(1) = Wachstumshormon-Mangel

(2) = Wachstumshormon-Applikation (3-5 Tage)

Tab. 13

2.2.3. Glucagon

Die Wirkung des Glucagons ist vergleichbar mit Adrenalin, allerdings wirkt es nicht auf den Kreislauf.
Glucagon fördert die Glykogenolyse durch Aktivierung der Leber-Phosphorylase und hemmt die Glykogenese durch Inhibierung der Leber-Glykogensynthetase. Es fördert außerdem die Gluconeogenese, bevorzugtes Substrat ist Laktat.
Glucagon aktiviert die Fettgewebslipasen. Es kommt kurzfristig zu einem Ansteig der freien Fettsäuren im Blut; es können Ketokörper auftreten. Das Gewebe verbraucht mehr Sauerstoff und nimmt mehr Glucose auf.
Glucagon wirkt proteinkatabol, der Organismus scheidet mehr Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure im Urin aus.

Landau & Lugibihl (1969) beschreiben nach einer Glucagon-Anwendung über mehrere Tage (0,75 - 1mg subkutan alle 6 Stunden) eine Verringerung aller Aminosäuren außer Phenylalanin. Die Veränderungen waren bei Threonin, Glycin, Cystin, Prolin, Histidin, Arginin, Lysin, Citrullin und Ornithin signifikant.
Die Untersuchungen von Reisner, Aranda, Colle, Papageorgiou, Schiff, Scriver und Stern (1973) an Neugeborenen zeigen ähnliche Ergebnisse. Reisner meint, die Verminderungen könnten auf eine gesteigerte Aufnahme dieser Aminosäuren durch die Leber und sekundär durch den beobachteten Insulin-Anstieg bedingt sein.

Landau weist auf die Parallelen zur Progesteron-Wirkung hin. Der Glucagon-Effekt hält nicht so lange an wie bei Progesteron.

Landau und Lugibihl (1969) untersuchten auch das Aminosäure-Spektrum nach einer Mahlzeit. Alle Plasma-Aminosäuren außer Cystin und Glycin stiegen an. Sie verglichen diese und die

Nüchtern-Wirkungen mit denen anderer kataboler Hormone und kamen zu dem Schluß, daß Glycin vielleicht eine wichtige Rolle bei der Vermittlung der katabolen Wirkung des Glucagons auf das Muskelgewebe spielt (s.a. Kapitel 2.5.!).

Auch hier seien einige Einflüsse ähnlicher Art in die Tabelle aufgenommen.

	Glucagon	Glucagon bei Neugeborenen	Progesteron	Insulin i.v.	Insulinom
Threonin	-	-	-	-	n
Serin	(-)	-	-	+	
Glycin	-	-	-	-	++
Alanin	(-)	-	-	-	+
Cystin	-	n	-	-	
verzweigte AS	(-)	-	n	-	(-)
Phenylalanin	n	n	n	-	n
Tyrosin	(-)	-	(-)	-	+
Prolin	-	-	-		
Histidin	-	-	(-)	-	-
Arginin	--	-	--	-	-
Lysin	-	-	-	-	n
Citrullin	-		-		
Ornithin	--	-	-		

Tab. 14

Progesteron = Landau und Lugibihl (1967) (s.a. 2.2.5.2.)

Insulin i.v. = Zimmermann-Telschow, Herberg, Gries, Bethge und Zimmermann (1969)

Insulinom = Adibi, Morse und Amin (1975)

Es fällt mir auf, daß wie bei der Progesteron-Wirkung auch bei Glucagon die verzweigten Aminosäuren relativ stabil bleiben.

Alanin nimmt im Verhältnis zu Arginin zu (wie durch Progesteron).

Bemerkenswert ist die Abnahme des Threonin/Tyrosin-Quotienten.

Östrogene wirken genau entgegengesetzt.

Die Aminosäure-Quotienten verändern sich allerdings durch Glucagon nur innerhalb des Normbereichs.

Wahrscheinlich spielen bei den Veränderungen des Plasma-Aminosäurespektrums durch Glucagon die Veränderungen in der Leber die dominierende Rolle.

2.2.4. Glucocorticoide

Die Glucocorticoide greifen in mannigfaltiger Weise in den Stoffwechsel ein.
Unter ihrer Wirkung wird die Glykogensynthese in der Leber verstärkt, der oxidative Endabbau der Glucose gehemmt und die Gluconeogenese gefördert. Die Leber gibt mehr Glucose ab. Die Glucosetoleranz ist herabgesetzt. Man spricht von einer 'diabetogenen' Wirkung der Glucocorticoide oder von einem 'Steroiddiabetes'.
Die Glucocorticoide aktivieren die Lipiddepots. Die freien Fettsäuren im Blut steigen an. Sie hemmen die Synthese der Fettsäuren, verstärken ihren Abbau; es kommt zur Bildung von Ketokörpern.
Auf den Proteinstoffwechsel haben Glucocorticoide eine katabole Wirkung. Sie fördern den Abbau der Eiweiße, die Stickstoffausscheidung wird gesteigert, die Stickstoffbilanz negativ.
Unter Glucocorticoid-Wirkung werden alle aminosäureabbauenden Enzyme vermehrt synthetisiert (z.B. Alanin-α-ketoglutarat-Transaminase, Tryptophan-Pyrrolase und Tyrosin-α-ketoglutarat-Transaminase).
Die häufig beschriebene Erhöhung der freien Aminosäuren im Plasma würde durchaus zu der katabolen Lage der körpereigenen Proteine passen; leider unterstützen neuere Untersuchungen die Aminosäure-Zunahmen nicht.

Sowohl bei kurzfristiger Anwendung von wenigen Tagen, als auch im chronischen Stadium eines Cushing-Syndroms kann man außer einer Alanin-Zunahme keine signifikanten Veränderungen des Aminosäurespektrums feststellen (Wise, Hendler, Felig, 1973; Zischka, Orti und Castells, 1970). Nur Stacher, Stoeckl und Weiser (1967) beschreiben relativ auffällige Verschiebungen in beiden Richtungen innerhalb von 48 Stunden nach einer einmaligen (25 mg) Predniso-

lon i.v.-Injektion bei einem einzigen Patienten mit multiplem Myelom, auch hier liegt jedoch keine allgemeine Tendenz zu Verringerungen vor. Genaue Angaben in Tab. 15, erste Spalte.

	Prednisolon 12h	24h	48h	Dexamethason (1)	(2)	Cushing-Syndrom	Urin-AS nach Dexamethason
Glutamin	--x	--x	-x	n			+++
Threonin	-	+	n	nx	n	(-)	
Serin					n	(-)	
Glycin	-	+	+	(-)	n	(-)	++
Alanin	++	++	+	(+)	+	+	+++
Methionin	+	---	---	n	(+)	n	(++)
Cystin		+	+	(-)			++
Isoleucin	-	n	n	n	n	n	n
Leucin	-	-	-	(-)	n	(+)	++
Valin		--	n	n	n	(+)	++
Phenylalanin	n	-	-	n	(+)	(+)	++
Tyrosin	-	-	-	(-)	(+)	(+)	++
Prolin	n	+	n	(-)	(+)	n	
Histidin	++	+	++	(-)			++
Arginin	-	n	+	n			+
Lysin	+	-	+	n			++
Glutamat	n	+	+++	n			++
Aspartat	+	---	+++	(+)	(+)	n	+
Citrullin	-	+	n	n	n	(-)	(-)
Ornithin	+	+	+	n			+++
Taurin	--	--	-	(-)	(-)	(+)	(++)
NH_3	++	+	+				
Harnstoff	+	n	-				

Tab. 15

x = +Serin

Dexamethason (1) und Urin-AS nach Zischka et al, 1970, Untersuchungen bei Kindern

Dexamethason (2) und Cushing-Syndrom nach Wise et al, 1973

Interessant sind einige Veränderungen der Aminosäure-Relationen nach Prednisolon. Der Valin/Lysin-Quotient sinkt nach 24 Stunden von 1,4 auf 0,8 ab, dies bestätigt die katabole Stoffwechsellage. Folgende Quotienten zeigen eine Zunahme: Glycin/Valin, Ornithin/

Arginin, Cystin/Taurin und Tyrosin/Valin. Ein solches „Quotienten-Muster" zeigt Parallelen zur Laennec's Cirrhose, zum Insulinom und zu Infektionen.

Bei einer 5 Tage andauernden Dexamethason-Verabreichung (2 mg/d) zeigten sich am Ende keine der oben beschriebenen Veränderungen.

Die Insulin- und Glucagon-Spiegel sind nach Dexamethason-Verabreichung und beim Cushing-Syndrom erhöht (Wise et al, 1973).

Das durchweg erhöhte Alanin spielt eine wichtige Rolle bei der Gluconeogenese (Felig, Pozefsky, Marliss und Cahill Jr., 1970). Auch der Pyruvat-Spiegel ist nach Glucocorticoiden erhöht (Hennes, Wajchen-berg, Fajans und Conn, 1957).

Unter Dexamethason-Wirkung werden im Urin fast alle Aminosäuren verstärkt ausgeschieden, vor allem Alanin, Glutamin und Ornithin. Zinneman, Johnson und Seal (1963) berichten von ähnlichen Ergebnissen nach Cortisol-Applikation. Die Glucocorticoide scheinen direkt auf die renalen Tubuli zu wirken, da die Plasma-Konzentrationen außer bei Alanin kaum verändert sind. Ein renaler Überlaufmechanismus kommt kaum in Frage.

Wise meint, daß das erhöhte Alanin vielleicht die Glucagon-Sekretion stimuliere. Diese Auffassung wird durch die Beobachtung einer direkten Beziehung zwischen der Alanin-Erhöhung und dem Anstieg des Plasma-Glucagons bestärkt.

Auf die Wechselwirkungen zwischen den Konzentrationen einzelner Aminosäuren und der Sekretion von Hormonen wird im Kapitel 2.3. ausführlich eingegangen.

2.2.5. Sexualhormone

2.2.5.1. Östrogene

Die Östrogene haben eine sehr schwache proteinanabole Wirkung auf Muskel, Niere und Leber. Sie fördern die Entwicklung des subkutanen Fettgewebes. Die stärkste Wirkung üben die Östrogene

auf den Uterus-Stoffwechsel aus.
Mit Eintritt der Geschlechtsreife sinkt die Empfindlichkeit des Sexualzentrums, die Hormonproduktion des Hypophysenvorderlappens, die die Östrogenproduktion steuert, steigt an. Damit werden vermehrt Östrogene ausgeschüttet.

Zinneman, Musa und Doe (1965) untersuchten die Wirkung von Diäthylstilböstrol auf das Aminosäurespektrum von Männern. Stilböstrol ist ein synthetisches Östrogen.
Die meisten Aminosäuren zeigten keine signifikanten Veränderungen. Glutaminsäure, Tyrosin und Ornithin nahmen ab, Threonin nahm zu. Auch die Plasma-17-Hydroxycorticosteroide nahmen zu, allerdings auch das Corticosteroid-bindende Globulin. Der Spiegel des ungebundenen Cortisols stieg nicht an.

Im Urin gab es eine deutliche Zunahme des 1-Methylhistidins, während Histidin und Tyrosin abnahmen.
Die Tyrosin-Verringerung im Plasma muß hiernach auf einen prärenalen Mechanismus zurückzuführen sein.

Tab.16	Gln+Asn	Thr	Ser	Gly	Phe	Tyr	Arg	Glu	Orn	α-AB
Diäthylstilböstrol	+++	++	(-)	(-)	(-)	-	(-)	-	-	--
"-Wirkung auf Urin-AS	n	++	(+)	-	(-)	-		n	(-)	n

Der Threonin/Tyrosin-Quotient stieg nach der (oralen) Diäthylstilböstrol-Anwendung um mehr als das Doppelte an. Ein ähnlich hoher Wert wird bei intravenöser Alanin-Zufuhr und Kwashiorkor beobachtet.

2.2.5.2. Gestagene

Progesteron ist das wirksamste Gestagen. Unter Progesteron-Einfluß verwandelt sich die Uterusschleimhaut vom Proliferations- ins Sekretionsstadium. Die Progesteron-Wirkungen sind sonst vergleichbar mit denen der Mineralo- und Glucocorticoide, allerdings wirkt Progesteron schwächer. Das Hormon wirkt katabol, es mobilisiert Gewebsproteine und regt die Gluconeogenese an (Blutzuk-

keranstieg).

Landau und Lugibihil (1967) untersuchten die Reaktionen der Aminosäuren auf intramuskuläre Progesteron-Anwendung. Die Gesamt-Plasma-Aminosäuren nahmen ab, der Urin-Stickstoff nahm zu. Alle Aminosäuren außer Phenylalanin zeigten eine Abnahme; bei Threonin, Prolin, Glycin, Alanin, Lysin, Arginin, Ornithin, Citrullin und Cystin war sie sehr deutlich. Es gab Anzeichen dafür, daß die Veränderungen durch erhöhte Ausscheidungen der im Plasma verminderten Aminosäuren herrührten.

Landau und Lugibihil meinen, daß die katabole Wirkung des Progesterons vielleicht durch einen Rückkopplungsmechanismus vermittelt wird. Verminderte Plasma-Konzentrationen der Aminosäuren bedingen einen erhöhten Abbau von körpereigenem Eiweiß. Auf diese Weise wirkt eine vermehrte Aminosäure-Verwertung durch die Leber katabol.
Vier Aminosäuren waren auch nach Nahrungsaufnahme noch verringert: Glycin, Threonin, Cystin und Serin. Sie sind möglicherweise für die Regulierung der Aminosäureabgabe peripherer Gewebe entscheidend (Landau und Lugibihil, 1967). Siehe auch Kapitel 2.5.!

Wenn man sich das Aminosäurespektrum genau ansieht, fällt vor allem auf, daß der Tyrosin-Spiegel vermindert wird, während der des Phenylalanins stabil bleibt. Der Tyrosin-Abbau scheint durch Progesteron gefördert zu werden, die Phenylalaninhydroxylase bleibt unbeeinflußt. Einen erhöhten Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten findet man auch bei Proteinmangel, Infektionen und Schock. Der Alanin/Arginin-Quotient verschiebt sich innerhalb des Normbereichs zugunsten des Alanins. Alanin spielt eine Schlüsselrolle bei der Gluconeogenese (s.a. Kapitel 2.1.1.).
Die verzweigten Aminosäuren werden nicht beeinflußt.

Thr	Ser	Gly	Ala	Met	Cys	Phe	Tyr	Pro	His	Arg	Lys	Cit	Orn	
-	-	-	-	(-)	-	n	(-)	-	(-)	--	-	-	-	Progesteron

Tab. 17
Progesteron-Anwendung bei 3 normalen Personen und einem Akromegalen

2.2.5.3. Der weibliche Zyklus

Der Hormonspiegel der Frau unterliegt während des Zyklus deutlichen Veränderungen.
Zu Beginn der Proliferationsphase regen FSH und LH die Östrogenbildung an. LH und Prolaktin leiten durch eine Sekretionssteigerung der Gestagene die Sekretionsphase ein. Progesteron hemmt wiederum die Prolaktin-Bildung, es kommt auf dem Weg einer negativen Rückkoppelung zu einem Hormonabfall und zur Monatsblutung.

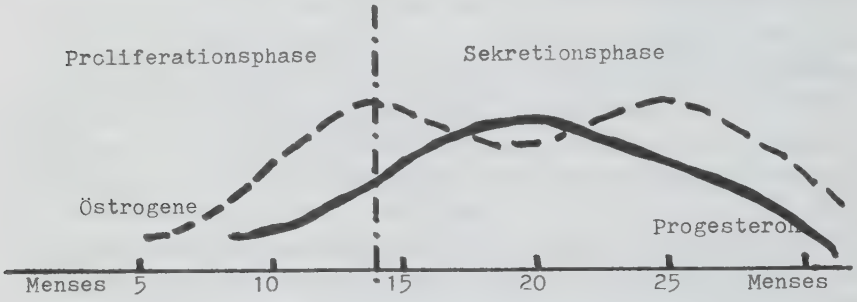

Abb. 5

Die Aminosäuren zeigen in der zweiten Zyklushälfte fast durchweg einen leichten Konzentrationsabfall (Craft und Peters, 1972; Oepen, Oepen und Fuchs, 1969 - Serum).
Diese Abnahmen sind am ausgeprägtesten bei Threonin, Prolin, Glycin, Alanin, Ornithin und Lysin. Alle diese Aminosäuren wurden auch durch die intramuskuläre Verabreichung von Progesteron gesenkt (Landau und Lugibihil, 1967).
Craft und Wise (1969) berichten von einer größeren Glycin-Toleranz nach der Ovulation.

	Thr	Ser	Pro	Gly	Ala	α-AB	vAS	Tyr	Phe	Orn	Lys	Arg	Cys
(1)	-42	-25	-25	-25	-14	-4	n	-5	-9	-31	-17	n	
(2)	-10		-10	-15	-15	-40	-10	-19	n	-19	-24	-17	+28

Tab. 18

α-AB = α-Aminobuttersäure, vAS = verzweigte Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin

(1) = Veränderungen der zweiten Zyklushälfte verglichen mit dem 2. - 5. Zyklustag (Craft und Peters, 1971)

(2) = Veränderungen der zweiten Zyklushälfte verglichen mit dem 7. - 11. Zyklustag (Oepen et al, 1969), Serumwerte
Angaben in Prozent, n = unverändert (Angaben zu Tab. 18).

Die Aminosäure-Veränderungen während des weiblichen Zyklus werden wohl hauptsächlich durch die Schwankungen des Progesteron-Spiegels verursacht.

2.2.5.4. Orale Kontrazeptiva

Orale Kontrazeptiva bestehen aus einem Gemisch von synthetischen Östrogenen und Gestagenen. Ständige Einnahme bewirkt eine Hemmung der Ausschüttung der gonatropen Hormone des Hypophysenvorderlappens. Dadurch wird die Ovulation verhindert.
Ovulationshemmer führen zu einer leichten Verschiebung der Zusammensetzung der Plasma-Eiweiße. Albumine und β-Globuline sind vermindert, die anderen Globuline erhöht.

Unter oralen Kontrazeptiva zeigen die meisten Aminosäuren eine Verminderung (Craft und Peters, 1971; Oepen et al, 1969 und Liappis, 1972). Das Ausmaß der Veränderungen variiert etwas zwischen den einzelnen Veröffentlichungen. Nur Glycin und Tyrosin sind bei allen Untersuchungen deutlich vermindert.

Thr	Pro	Gly	Ala	α-AB	vAS	Met	Tyr	Phe	Trp	Orn	Lys	Arg	Tau	
(+)	(+)	-	n	(-)	-	(-)	-	n	(+)	n	(+)	(-)		(1)
+	-	-	n	-	-	-	-	n	n	n	+	n	+	(2)
n	-	-	n		n	+	-	n		-	n	n	-	(3)
n	(+)	-	(+)	n	n	(-)	(+)	n	n	n	(+)	(+)		(4)

Tab. 19
vAS = verzweigte Aminosäuren, α-AB = α-Aminobuttersäure
(1) = Craft und Peters, 1971
(2) = Oepen et al, 1969 - Serum
(3) = Liappis, 1972 - Serum
(4) = „Pillenpause", sonst wie (1)

Craft und Peters (1971) beschreiben außerdem eine signifikante Verminderung von Glutaminsäure+Glutamin und Isoleucin

unter oralen Kontrazeptiva. Es wird die Vermutung geäußert, daß die verringerten Aminosäuren vermehrt verwertet werden.
Glycin ist sogar in den „pillenfreien" Tagen vermindert, die Wirkung der synthetischen Hormone scheint hier anzuhalten.

Es fällt auf, daß der Ornithin/Arginin-Quotient eine Verschiebung zugunsten des Arginins aufweist. Dies wird auch bei Argininbernsteinsäureacidurie und Insulininjektion beobachtet.
Der leicht verringerte Valin/Lysin-Quotient weist auf eine katabole Stoffwechsellage hin. Dies widerspricht der manchmal unter Ovulationshemmern auftretenden Gewichtszunahme. Oepen et al (1969) meinen, die Gewichtszunahme könnte man auch als verstärkte Ödemneigung durch veränderte Zusammensetzung der Serumproteine erklären.
Oepen beschreibt auch eine Taurin-Erhöhung unter oralen Kontrazeptiva. Taurin ist reichlich in Thrombozyten vorhanden. Er weist auch darauf hin, daß die Aminosäuren, die die Gerinnungsvorgänge beeinflussen (α-Aminobuttersäure, Tryptophan, Glycin, Tyrosin, Leucin, Cystin und Histidin - nach Kohl, 1947 -) meist in verminderter Konzentration vorhanden waren. Hieraus Spekulationen über eine gerinnungsfördernde Wirkung der „Pille" zu bekräftigen wäre kühn, Oepen weist auch nur auf die Tatsachen hin.

2.2.5.5. Schwangerschaft

Die Östrogen- und Gestagenspiegel sind bei Schwangeren erhöht.

Alle Serum-Aminosäuren außer Histidin sind verringert (Oepen et al, 1969). Die deutlichsten Verminderungen zeigen Ornithin und Prolin; auch Glycin, Cystin, Valin, Leucin und Tyrosin nehmen stark ab.
Alanin steigt im Verhältnis zu Glycin stark an. Beim Phenylalanin/Tyrosin-Vergleich überwiegt das Phenylalanin. Arginin ist gegenüber Ornithin erhöht. Bis auf den Phenylalanin/Tyrosin-Vergleich deckt sich dies mit den Befunden bei oralen Kontrazeptiva. Bei einer intramuskulären Progesteron-Verabreichung steigt allerdings auch der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient deut-

lich an (Landau und Lugibihil, 1967).

In der Literatur finden sich viele Angaben über eine Aminoacidurie bei Schwangeren, die man mit einer vermehrten glomerulären Filtration, mit vermehrtem Angebot an die tubuläre Rückresorption und eine hieraus folgende Hemmung zurückführt.

Mir erscheint diese Aminoacidurie nicht die primäre Ursache für die Aminosäure-Veränderungen im Blut zu sein, da vor allem Histidin vermehrt im Urin erscheint. Histidin ist bei Schwangeren im Serum sogar leicht erhöht.
Ein Vergleich mit exogenen Zufuhren von synthetischen Östrogenen und Gestagenen könnte einen Anhaltspunkt geben, welches Hormon in der Schwangerschaft stärker auf das Aminosäurespektrum wirkt. Genau wie bei den oralen Kontrazeptiva spielt Progesteron die führende Rolle.

	1 Schwanger-schaft	2 Proge-steron	3 Östro-gene	4 Dexametha-son	5 Cushing-Syndrom
Glycin	-	-	(-)	(-)	(-)
Cystin	--	(-)	n	(-)	n
Leucin	-	n	n		(+)
Valin	-	n	n	n	++
Tyrosin	-	(-)	-	(-)	(+)
Prolin	--	-		(-)	n
Arginin	(-)	--	(-)	n	
Lysin	(-)	-	n	n	
Ornithin	--	-	-	n	
Taurin	(-)		n	(-)	(+)
α-Amino-buttersäure	(-)		--	(+)	n

Tab. 20

4 nach Zischka, Orti und Castells, 1970

5 nach Wise, Hendler und Felig, 1973

Oepen meint, die Veränderungen des Aminosäure-Haushaltes könnten auch auf die erhöhte Cortisol-Aktivität bei Schwangeren zurückzuführen sein. Es ist bekannt (s.a. Kap. 2.2.4.!), daß Glucocorticoide fast keine Auswirkungen auf das Aminosäurespektrum haben, sie spielen in dieser Beziehung sicher auch in der

Schwangerschaft keine wesentliche Rolle.

2.2.5.6. Androgene

Zachman, Cleveland, Sandberg und Nyhan untersuchten das Aminosäurespektrum von Knaben vor und nach der Pubertät. Aufgrund des steigenden Androgenspiegels findet man nach der Pubertät höhere Glutaminsäure-, Valin-, Methionin-, Isoleucin-, Leucin-, und Phenylalanin-Spiegel.

2.2.6. Weitere Hormone

Über die Beziehungen zwischen weiteren Hormonen und den freien Aminosäuren im Plasma liegen nur wenige Angaben vor.

Es gibt Hinweise für eine Korrelation zwischen Hyperthyreose und dem Tyrosinspiegel im Plasma (erhöht). Bei Hyperthyreose ist der Tyrosinabstrom nach oraler Tyrosinbelastung erhöht (Zabransky, 1971).

Adrenalin senkt den α-Amino-Stickstoff im Serum.

ACTH erhöht die Ausscheidungen von Aminosäuren im Urin, vor allem von Histidin, Lysin und Methionin (Bergenstahl, Landau, Kirsner und Lugibihl, 1951).

2.3. Einflüsse einzelner Aminosäuren auf Aminosäuren- und Hormon- Stoffwechsel

2.3.1. Die Wirkung einzelner Aminosäuren auf die Insulin- und Glucagonsekretion

Untersuchungen von Marreiro Rocha, Faloona und Unger (1972) am Hund ergaben, daß Phenylalanin sowie die Aminosäuren, die über Oxalacetat bzw. Pyruvat in den Zitratzyklus eingehen und von dort aus auch zur Gluconeogenese herangezogen werden, ausgesprochene Glucagon-Stimulatoren sind.

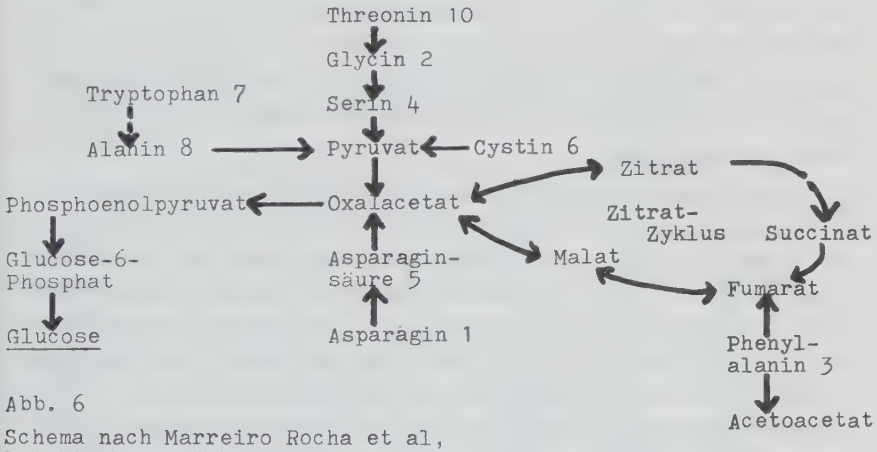

Abb. 6
Schema nach Marreiro Rocha et al, leicht abgewandelt

Die Ziffern hinter den Aminosäuren der Abb. 6 kennzeichnen die Stärke der Aminosäure-Wirkungen auf die Glucagon-Sekretion. 1 = stärkste Wirkung = Asparagin; weitere „Rangfolge": Glycin 2, Phenylalanin 3, Serin 4, Asparaginsäure 5, Cystin 6, Tryptophan 7, Alanin 8, Glutaminsäure 9, Threonin 10, Glutamin 11, Arginin 12, Ornithin 13, Prolin 14, Methionin 15, Histidin 16 und Valin 17. Leucin und Isoleucin stimulieren die Glucagon-Sekretion nicht.

Die Aktivität der ß-Zellen des Pankreas (Insulin) wird am stärksten von Arginin angeregt (Floyd, Fajans, Conn und Arbor, 1970).

Auch Leucin, Isoleucin, Lysin, Threonin, Phenylalanin und Methionin fördern die Insulin-Sekretion (Valin nur sehr schwach). Sie wirken mit Ausnahme von Phenylalanin und Threonin nur sehr schwach auf die α-Zellen (Glucagon-Sekretion).

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Gluconeogenese indirekt auch durch die Konzentrationen der einzelnen Aminosäuren reguliert wird.

2.3.2. Die Wirkung einzelner Aminosäuren auf das Gesamtspektrum

2.3.2.1. Alanin

Rossini, Aoki, Ganda, Soeldner und Cahill Jr. (1975) untersuchten die Auswirkungen von einmaligen intravenösen oder oralen Alanin-Belastungen.

Bei intravenöser Anwendung waren bereits nach 30 Minuten, als die Alanin-Konzentration im Plasma einen Gipfel erreichte, Threonin, Serin, Glycin, Prolin und α-Aminobutyrat deutlich erhöht. Nach 90 Minuten bildeten sich diese Veränderungen schon wieder zurück, dagegen zeigten andere, bisher nicht abweichende Aminosäuren Verminderungen, vor allem Isoleucin, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin und Ornithin (Plasma-Konzentrationen). Interessant ist der Vergleich mit den Aminosäure-Konzentrationen der zellulären Bestandteile des Blutes. Hier sah man keine Erhöhungen außer bei Arginin, das aber im Plasma unverändert blieb und außer einem kurzen Anstieg des α-Aminobutyrats. Die oben erwähnten Verminderungen dagegen waren auch in den Zellen zu registrieren. Die Aminosäuren waren zuerst in den Blutzellen und danach im Blutplasma reduziert, so als ob sie in den Zellen verbraucht würden.

Bei der oralen Zufuhr gibt es bezüglich der abnehmenden Aminosäuren kaum einen Unterschied zwischen Blutzellen und Plasma. Die Aminosäure-Anstiege sind demgegenüber nicht so ausgeprägt und beschränken sich auf das Plasma. Arginin läßt sich schwer einordnen, es ist im Plasma leicht vermindert, in den Blutzellen erhöht.

Sowohl nach den oralen als auch parenteralen Alanin-Applikationen nimmt der Glucagon-Spiegel deutlich zu, die Konzentration der freien Fettsäuren und die des Glycerins nehmen ab. Pyruvat wird durch die i.v.-Belastung signifikant erhöht, bei der oralen Zufuhr sieht man kaum eine Veränderung. Der Insulin-Spiegel steigt nur nach der oralen Applikation an.

Die durch Alanin vermehrten Aminosäuren Threonin, Serin und Glycin sind glucoplastisch. Wahrscheinlich werden sie durch den Alanin-Anstieg im Plasma weniger verwertet.

Inwieweit dieses sehr spezifische Alanin-bedingte Spektrum durch die erhöhten Hormon-Spiegel beeinflußt wird, ist schwer zu sagen. Sowohl Insulin als auch Glucagon bewirken eine allgemeine Verminderung der Aminosäuren, damit könnte man eventuell die Konzentrationsabnahmen einiger Aminosäuren als sekundäres Phänomen erklären.

Alanin	nach 30 min				nach 60 min				nach 90 min			
	oral		i.v.		oral		i.v.		oral		i.v.	
	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P	Z	P
Threonin	+	++	+	++	+	++	+	++	n	+	+	+
Serin	+	++	n	++	-	+	n	++	-	n	n	+
Glycin	n	+	n	++	n	+	n	++	n	n	n	+
Isoleucin	n	n	n	n	-	-	-	n	-	-	-	-
Leucin	n	n	n	n	-	-	-	n	-	-	-	-
Valin	n	n	n	+	-	n	-	+	-	-	-	n
Phenylalanin	n	n	n	n	-	-	-	n	n	-	n	-
Tyrosin	n	n	n	n	-	n	-	n	-	-	n	-
Prolin	n	+	+	++	n	+	+	++	n	n	+	+
Histidin	-	+	n	+	+	-	n	+	+	n	n	n
Arginin	n	n	+++	n	+++	-	+++	n	++	-	++	n
Lysin	-	n	+	n	+	-	n	n	n	n	n	n
Citrullin	n	n	n	+	-	+	n	+	n	+	n	n
Ornithin	n	n	n	n	n	-	n	n	n	-	n	-
Taurin	n	+	-	+	n	+	-	+	-	+	n	n
α-Amino-butyrat	++	+	++	+++	+	++	+	+++	-	+	+	++

Tab. 21 P = Plasma, Z = Blutzellen

Nicht nach statistischer Signifikanz geordnet

2.3.2.2. Leucin

Leucin ist die einzige rein ketoplastische Aminosäure. Bei ihrem Abbau entstehen Acetyl-CoA und Acetoacetat.
Eine orale (5 mg) Leucin-Zufuhr führt zu einer Verminderung von Threonin, Serin, Methionin, Isoleucin, Valin, Phenylalanin und Tyrosin und einer leichten Zunahme von Glutaminsäure (Ghafoorunissa und Rao, 1971) - die unterstrichenen Aminosäuren sind signifikant verändert. Diese Veränderungen sind schwer zu interpretieren. Entweder werden einige Aminosäuren verstärkt ausgeschieden oder der Abbau wird beschleunigt. Man darf nicht vergessen, daß Leucin die Insulin-Sekretion anregt (Floyd et al, 1970).

Das Leucin-bedingte Spektrum ähnelt dem von infizierten Schweinen (virale Enteritis: Isoun, Whitehair und Bergen, 1972) und Mäusen mit Myokarditis (Feigin, Middlekamp und Reed, 1972). Vielleicht werden hier ähnliche Enzyme oder Hormone aktiviert wie bei der Leucin-Belastung (s.a. Kapitel 2.9.).

Thr	Ser	Met	Iso	Val	Phe	Tyr	Glu	
(-)	-	(-)	(-)	(-)	-	-	(+)	Leucin-Zufuhr
-	-	-	--	--	--	-	-	Myokarditis, Maus (Coxsackie-B3-Virus)
--	--	n	-	--	-	--	+	Enteritis, Schwein

Tab. 22 Aminosäure-Spektrum nach oraler (5 mg) Leucin-Zufuhr, Vergleichsspektren (letztere nicht nach statistischer Signifikanz differenziert)

2.3.2.3. Histidin

Eine intravenöse Histidin-Zufuhr führt zu einem allgemeinen Anstieg der Plasma-Aminosäuren (Hamblin und Holton, 1972). Man nimmt an, daß dies durch eine kompetitive Hemmung des Aminosäuretransportes in die Zellen durch Histidin bewirkt wird. Histidin ist in vitro ein Inhibitor der Protein-Synthese (Lamar und Imm, 1971).
Im Anschluß an den Anstieg zeigt sich nach drei Stunden eine Verringerung der Aminosäuren. Hamblin vermutet, daß diese späten

Aminosäure-Reaktionen auf eine Erhöhung des Wachstumshormonspiegels zurückgeht (s.a. Kapitel 2.2.2.!).

Wenn man die Wirkung von Histidin auf das Aminosäure-Spektrum mit der Wirkung anderer Aminosäuren vergleicht, sollte man immer daran denken, daß Histidin im Gegensatz zu vielen anderen Aminosäuren die Glucagon-Sekretion nicht stimuliert (Marreiro Rocha et al, 1972), auch von einer Wirkung auf die Insulin-Ausschüttung ist mir nichts bekannt. Insulin und Glucagon senken die Konzentrationen vieler Aminosäuren im Plasma (siehe Kapitel 2.2.1. und 2.2.3.).

Thr	Ser	Pro	Gly	Ala	Lys	Arg	Met	Val	Iso	Leu	Tyr	Phe	Orn	Tau	Glu
(+)	+	(+)	(+)	+	+	+	n	n	n	(+)	n	n	n	n	(+)
-	n	(-)	-	-	-	(-)	n	-	-	-	-	-	(-)	+	(+)

Tab. 23 Veränderungen des Aminosäurespektrums nach Histidin-Injektion; obere Reihe: nach einer Stunde, untere Reihe: nach drei Stunden

2.4. Angeborene Stoffwechselstörungen

2.4.1. Angeborene Störungen des Aminosäurestoffwechsels

Bei diesen Störungen ist die Ursache meist ein Gendefekt, der zu einem Stoffwechselblock führt.

2.4.1.1. Phenylketonurie

Bei der Phenylketonurie fehlt die Phenylalaninhydroxylase, die Phenylalanin in Tyrosin umwandelt. Dadurch beschreitet das stark vermehrte Phenylalanin sonst kaum begangene Abbauwege. Es geht in Phenylpyruvat über, die weiteren Umwandlungsprodukte Phenyllactat und Phenylpyruvat werden im Harn ausgeschieden. Phenylpyruvat wirkt toxisch auf das reifende Gehirn und führt zu Schwachsinn.
Es wurde auch vermutet, daß Phenyllactat und Phenylpyruvat die Glutamat-Decarboxylase des Gehirns hemmen, was zu einer verminderten Bildung des inhibitorischen synaptischen Transmitters γ-Aminobuttersäure führt (Hanson, 1958).

Eine verbreitete Theorie geht von der Tatsache aus, daß Phenylalanin mit anderen Aminosäuren um die Aufnahme ins Gehirn konkurriert (siehe 2.7.1.6.!). Hohe Phenylalnin-Konzentrationen hemmen somit den Eintritt der anderen Aminosäuren ins Gehirn. Ein Tyrosin-Mangel könnte dann z.B. zu einer Verringerung zentraler Transmitter wie Noradrenalin und Dopamin führen, Tryptophan-Mangel zu einer Serotonin-Verminderung.
Hohe Phenylalanin-Spiegel hemmen die neuronale Tyrosin-3-Hydroxylase und damit auch die Synthese der schon erwähnten Neurotransmitter (Wurtman, Mostafapour und Fernstrom, 1974).
Eine weitere Erklärung für den auftretenden Schwachsinn stammt von Perry, Hansen, Tischler, Bunting und Diamond (1970). Sie untersuchten zwei Brüder mit Phenylketonurie, einer war geistig zurückgeblieben, der andere normal. Phenylalanin war bei dem

normalen Patienten sogar höher konzentriert als bei dem Schwachsinnigen. Beide schieden gleich viel Phenylpyruvat und Phenyllactat aus. Der Patient mit den geistigen Störungen hatte einen deutlich verminderten Glutamin-Spiegel. Der Schluß liegt nahe, den Gehirn-Defekt auf den niedrigen Glutamin-Spiegel zurückzuführen. Wie Scriver (1970) halte ich diese „Glutamin-Hypothese" für gewagt. Die Glutamin-Abnahme ist keineswegs so dramatisch, daß sie die geistigen Ausfallserscheinungen erklären könnte. Scriver zitiert auch eine Fallbeschreibung, bei der ein Phenylketonurie-Patient mit Hypoglutaminaemie normale Intelligenz aufwies (Efron, Kang, Visakorpi et al, 1969).

Man sollte noch genauer prüfen, wie sich das Plasma-Aminosäuren-Ungleichgewicht auf die Aminosäurekonzentrationen des Gehirns auswirkt.

Das folgende Schema zeigt, daß bei der unbehandelten Phenylketonurie fast alle freien Aminosäuren im Plasma vermindert sind.

Gln	Asn	Thr	Gly	Ser	Met	Cys	vAS	Phe	Tyr	Pro	His	Try	Arg	Lys
-	-	--	(-)	(-)	-	-	-	+++	-	-	-	(-)	-	-

Orn	α-AB
-	--

Tab. 24 (nach Perry et al, 1970)
vAS = verzweigte Aminosäuren, α-AB = α-Aminobuttersäure

Man darf nicht vergessen, daß Phenylalanin die Glucagon- sowie die Insulin-Sekretion anregt (Marreiro Rocha, Faloona und Unger, 1972; Floyd, Fajans, Conn, Knopf und Rull, 1966). Beide Hormone verringern die Konzentrationen der freien Aminosäuren im Plasma.

2.4.1.2. Angeborene Störungen des Harnstoffzyklus

a) Citrullinaemie

Die Citrullinaemie ist eine äußerst seltene Krankheit.
Van der Zee, Trijbels, Monnens, Hommes und Schretlen (1971)beschreiben den Fall eines Neugeborenen. Es war keine Argininosuccinat-Synthetase nachzuweisen. Das Kind starb nach sieben Tagen. Das Serum-Aminosäurespektrum war extrem verändert. Die

Citrullin-Konzentration war über 400fach erhöht, Methionin 68fach. Arginin war nicht nachzuweisen, Ornithin war im Vergleich zu Kontrollkindern um 68% vermindert. Threonin und Valin zeigten einen „mäßigen" Anstieg bis ca. 100% über der Norm, die übrigen Aminosäuren waren 2-13fach erhöht. Der Serum-Harnstoff war überraschenderweise normal. Es zeigte sich eine Hypoglykämie, vielleicht durch einen hohen Insulin-Spiegel verursacht (die erhöhten Aminosäuren stimulieren z.T. die Insulin-Sekretion). Die Aktivität sämtlicher Harnstoffzyklus-Enzyme war herabgesetzt.

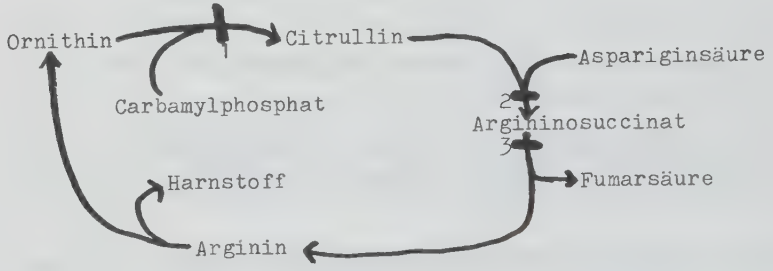

Abb. 7 Mögliche Soffwechselblocks im Harnstoffzyklus
1 = Hyperammonämie, 2 = Citrullinämie,
3 = Argininbernsteinsäure-Krankheit

b) Hyperammonaemie und Argininbernsteinsäure-Krankheit

Bei Hyperammonaemie besteht ein Mangel der Ornithin-Transcarbamylase, bei der Argininbernsteinsäure-Krankheit der Argininosuccinat-Lyase. Die Patienten sind geistig retardiert.
Palmer, Oberholzer und Levin (1974) bestimmten die Aminosäurespektren. Die Ergebnisse zeigen die alternative Verwertung von Amminoak bei Harnstoffzyklusdefekten. NH_3 kann mit α-Ketoglutarat zu Glutaminsäure und mit einem weiteren NH_3-Molekül zu Glutamin reagieren. Diese Alternative reicht allerdings nicht aus (Palmer). Glutamin war immer hoch konzentriert, Glutaminsäure normal. Alanin, das durch Transaminierung von Glutaminsäure aus

Pyruvat gebildet wird, häufte sich an. Ein Teil der Veränderungen ist sicher auf die eiweißarme Diät zurückzuführen. Der hohe Lysin-Spiegel könnte auf die Kompetition zwischen Lysin und NH_3 um das α-Ketoglutarat oder auf eine Hemmung des Abbaus durch durch NH_3 zurückzuführen sein (Palmer et al, 1974).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Aspariginsäure	+	+	+++		+			
Glutamin	+++	++	+++	++	++	+	+++	-
Threonin	-	n	+++	-				
Serin	n	+	+++	++	(+)	n		--
Glycin	+	++	+++	++	n	n	++	n
Alanin	++	+	+++	n	++	n	+++	+
Methionin	+	-	++	+	+++	+	+++	+++
Cystin	-	-	++	++			-	++
Isoleucin	-	-	++		n		++	--
Leucin	-	-	+		n		+++	--
Valin	-	-	++	+++	++		+++	--
Phenylalanin	-	-	++	+	n		++	--
Tyrosin	-	-	+++	++	++		+++	+
Prolin	n	n	(+)	---			+	+++
Histidin	n	n	++	+	++	+	++	++
Arginin	-	-	(+)	++	-	-	--	--
Lysin	+	-	+	-	++		+++	++
Glutaminsäure	(+)	(+)	+++	--	++	+++	+++	++
Citrullin	+++	++	--	+++	n	+++	+++	---
Ornithin	n	--	++	+	n	(-)	+++	n
Taurin	+	n	--	-				
α-Aminobuttersäure	+	-	+++		+++		+++	---

Tab. 25

(1) = Hyperammonämie, (2) = Argininbernsteinsäurekrankheit,

(3) = Urin-Aminosäuren von (1), (4) = Urin-Aminosäuren von (2),

(5) = Aminosäuren der zerebrospinalen Flüssigkeit von (1),

(6) = Aminosäuren der zerebrospinalen Flüssigkeit von (2),

(7) = Neugeborenes mit Ornithin-Transcarbamylase-Mangel, 3 Tage alt, 12 Stunden post mortem

(8) = Bruder von (7) am ersten Lebenstag

Für die Verminderungen einiger Aminosäuren scheinen renale Mechanismen verantwortlich zu sein, sie sind im Urin sehr hoch konzentriert (siehe Tab. 25).

Kang, Snodgrass und Gerald (1973) berichten von zwei Brüdern, die beide in den ersten Lebenstagen an einem Ornithin-Transcarbamylase-(OTC)-Mangel starben (siehe Tab. 25). Da der OTC-Mangel bei männlichen Patienten total zu sein scheint und zum Tode führt, während er bei weiblichen Patienten nur teilweise besteht, nahmen Short, Conn, Snodgrass und Rosenberg (1972) an, daß es sich um einen X-Chromosomen-gebundenen genetischen Defekt handele. Bei einem der untersuchten Kinder könnte die Arginase durch eine Lysin-Anhäufung (Störung des Lysin-Metabolismus?) gehemmt werden. Arginase hat eine höhere Affinität zu Lysin als zu Arginin (Hunter und Downs, 1945).

2.4.1.3. Hyperglycinämie mit Ketose - ein Defekt im Isoleucin-Metabolismus -

Das Krankheitsbild zeichnet sich durch Erbrechen, Lethargie, Ketose, Neutropenie, Thrombozytopenie, Hyperglycinämie und Hyperglycinurie, Entwicklungsstörungen und Protein-Intoleranz aus. Man teilt je nach Lokalisation des Enzymblocks in Methylmalonacidämie (1) und Propionacidämie (2) ein. Keating, Feigin, Tenenbaum und Hillman (1972) meinen, es gäbe auch noch einen dritten Stoffwechselblock (s. Abb. 8). Ein Kind wird beschrieben, bei dem eine Valin-Verabreichung die Ketonurie auslöst.

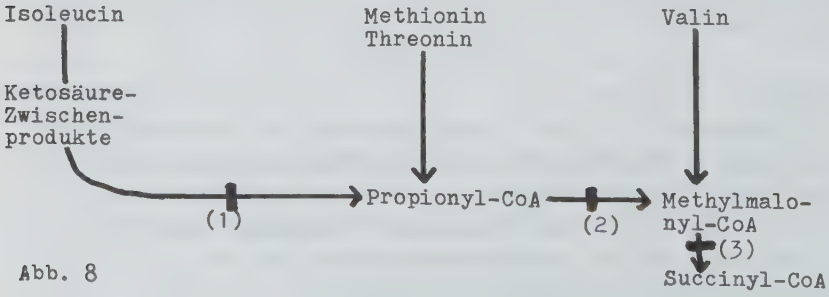

Abb. 8

Die aufgeführten Stoffwechseldefekte erklären weder die Hyperammonämie noch die Hyperglycinämie, die man bei den Erkrankten feststellen kann.
Beim Betrachten des folgenden Aminosäure-Spektrums darf man nicht vergessen, daß es bei Patienten unter proteinarmer Diät bestimmt wurde und deshalb wenig aussagt.

Thr	Ser	Gly	Ala	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Pro	His	Arg	Lys	Glu
+	n	+++	-	--	--	--	-	n	n	n	-	n	(-)

Tab. 26 Hyperglycinämie mit Ketose

2.4.1.4. Cystinurie

Die Cystinurie ist ein Defekt der renalen Reabsorption von vier Aminosäuren: Cystin, Lysin, Ornithin und Arginin. Auch der intestinale Transport scheint gestört zu sein (Milne, Asatoor, Edwards und Longhridge, 1961; Thier, Fox, Segal und Rosenberg, 1964).
Die Plasma-Aminosäuren von vier Patienten mit Cystinurie und vier Verwandten wurden von Ramos, Vivanco, Cifuentes Delatte und Rapado (1973) bestimmt. Glutaminsäure und α-Aminobuttersäure waren bei beiden Gruppen erhöht, die Cystin-Werte erniedrigt. Ein verblüffender Befund war, daß bei den Verwandten Lysin, Ornithin und Arginin vermehrt waren, bei den Patienten nicht. Bei den Cystinurie-Patienten war die Taurin-Ausscheidung sehr niedrig.
Von Ramos et al (1973) werden auch zwei Patienten mit einer isolierten Cystinurie beschrieben, leider wurden keine Plasma-Aminosäuren bestimmt.

Es scheint festzustehen, daß die Cystinurie eine Erkrankung eines 'genetischen Komplexes' ist, bei der verschiedene Genmutationen unterschiedlich kombiniert werden können.

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Abweichungen der Plasma- und Urin-Aminosäuren bei Cystinurie-Patienten und deren Verwandten.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Glutamin	-	n	--	n	-
Threonin	n	+	-	(+)	--
Serin	-	n	--	+	n
Glycin	+	+	-	n	n
Alanin	+	n	--	n	-
Methionin	+	++	++	n	
Cystin	--	---	+++	+	+++
Isoleucin	+	+	--	--	--
Leucin	n	+	--	--	--
Valin	-	n	-	-	-
Phenylalanin	++	+	--	-	-
Tyrosin	n	+	--	-	-
Prolin	+	-	o	o	
Histidin	-	-			
Arginin	n	+++	+++	n	
Lysin	n	++	+++	+	--
Glutaminsäure	+++	+++	++	++	--
Ornithin	n	++	+++	++	
Taurin	o	o	--	---	(-)
α-Amino-buttersäure	+++	+++	++	++	+

Tab. 27

(1) = 4 Patienten mit Cystinurie (Ramos et al, 1973)

(2) = 4 Verwandte von (1)

(3) = Urin-Aminosäuren von (1)

(4) = Urin-Aminosäuren von (2)

(5) = Urin-Aminosäuren von 2 Patienten mit isolierter Cystinurie

o = Aminosäure nicht nachweisbar

Die Zeichen sagen nichts über die statistische Signifikanz aus!

2.4.1.5. Störungen im B_{12}-Metabolismus

Von Levy, Schulman, Dreyfus und Abeles (1970) wird ein Kind mit Hämatemesis, Melaena und Anämie beschrieben. In Blut und Urin sind Homocystin, Cystathionin und Homocystein-Cystein-Disulfid-

Gemisch vermehrt, Methionin ist verringert. Der Patient spricht nicht auf intramuskuläre Anwendung von Vitamin B_{12} an. Die B_{12} - abhängigen Enzyme zeigen einen deutlichen Aktivitätsverlust. Hier liegt eine Störung des B_{12}-Metabolismus vor.

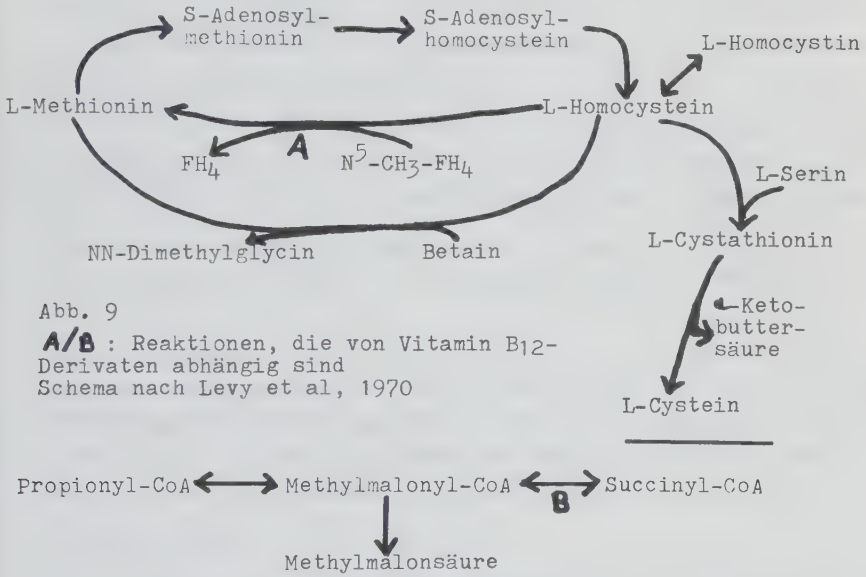

Abb. 9
A/B : Reaktionen, die von Vitamin B_{12}-Derivaten abhängig sind
Schema nach Levy et al, 1970

Thr	Gly	Ala	Met	Cys	Iso	Leu	Val	Phe	Pro	His	Arg	Glu	Orn	Cit	Tau
-	++	-	--	--	-	--	-	n	-	-	--	+	n	--	--

Tab. 28 Störungen im B_{12}-Metabolismus

2.4.2. Einflüsse angeborener Störungen auf den Aminosäure-Stoffwechsel

2.4.2.1. Erbliche Retinaerkrankungen

Eine Reihe von erblichen Retina-Erkrankungen wurde von Berson,

Schmidt und Rabin (1976) untersucht (Retinitis pigmentosa, juvenile Macula-Degeneration, ferner auch Choroideremie und generelle choroidale Sklerose u.a.). Es fanden sich keine deutlichen Aminosäure-Abweichungen. Nur bei der kreisförmigen Choroidea-Atrophie zeigten sich statistisch signifikante Veränderungen. Ornithin war hier 17fach erhöht, Lysin vermindert. Auch bei Verwandten war Ornithin durchschnittlich noch 1,7fach erhöht.

Die Rolle, die Ornithin und Lysin bei der Retina-Funktion spielen ist unbekannt.

Hohe Ornithin-Spiegel führen noch nicht zur kreisförmigen Choroidea-Atrophie (Bickel, Feist, Müller und Quadbeck, 1969).

Nur von Taurin ist bekannt, daß es eine biologische Rolle bei der Aufrechterhaltung der Photorezeptoren spielt (Jacobsen und Smith, 1968).

Die Befunde passen nicht in das Bild eines defekten Harnstoffzyklus (siehe 2.4.1.2.), NH_3 ist bei den Untersuchten nicht erhöht. Vielleicht ist die Ornithin-Ketosäure-Transaminase oder die Ornithin-Decarboxylase beeinträchtigt (Berson et al, 1976).

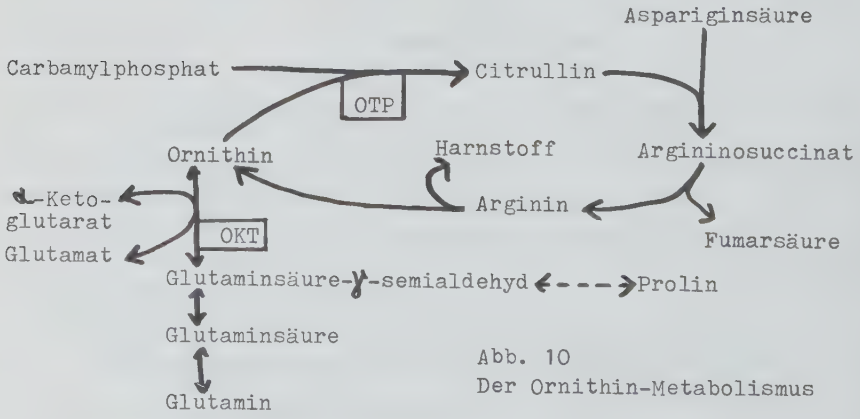

Abb. 10
Der Ornithin-Metabolismus

OKT = Ornithin-Ketosäure-Transaminase
OTC = Ornithin-Transcarbamylase

Cys[x]	Glu	Ser	Met	Pro	Arg	Lys	Gln	Asp	Cit	Orn	Tau	
(-)	(-)	n	(-)	(+)	(-)	-	(-)	(-)	(-)	+++	(-)	(1)
(-)	(-)	(-)	n	(+)	(-)	n	(-)	(-)	(-)	++	(-)	(2)

Tab. 29 [x]Cystein

(1) = kreisförmige Choroidea-Atrophie (Berson et al, 1976)

(2) = Verwandte von (1)

Hohe Ornithin-Spiegel finden sich auch zu Beginn eines porto-cavalen Shunts beim Hund, bei einer Dimethylnitrosamin-Vergiftung (beide: Aguirre, Yoshimura, Westman und Fischer, 1974) und beim letalen Schock (La Brosse, Mc Laughlin, Mansberger, Keene und Cowley, 1967).

2.5. Unterernährung/Übergewicht

2.5.1. Unterernährung

Über das Verhalten der freien Aminosäuren im Plasma bei Nahrungsmangelzuständen ist viel geschrieben worden. Bei der Deutung der beobachteten Veränderungen gehen die Meinungen auseinander. Ich möchte hier auf die wichtigsten der Literatur entnommenen Übereinstimmungen hinweisen und auf einige Zusammennänge aufmerksam machen.

2.5.1.1. Fasten

Im Hungerzustand stellt sich der Körper weitgehend um. Die Stickstoffausscheidung sinkt. Die Körperfette werden verbrannt; dabei erscheinen Acetonkörper im Blut. Natürlich hängt das Ausmaß der Umstellungen des Organismus von der Dauer des Nahrungsentzuges ab.

Im Aminosäurespektrum sieht man nach 36-48stündiger Dauer noch keine sehr deutlichen Veränderungen (Felig, Owen, Wahren und Cahill Jr., 1969). Selbst nach 2 Wochen ist noch kein großer Unterschied gegenüber der Norm zu erkennen (Adibi, 1968). Zunächst tritt eine Erhöhung der verzweigten Aminosäuren auf, die an Insulinmangelzustände denken läßt (siehe Kap. 2.2.1.). Dazu paßt auch der Bericht von Felig, daß der Insulin-Spiegel gleich zu Beginn des Fastens abnimmt, während sich andere Hormonkonzentrationen kaum ändern. Die ersten Fastentage werden leicht durch physiologische Mechanismen ausgeglichen. Durch die Mobilisierung von Reserven kommt es zu keiner Beeinträchtigung lebenswichtiger Vorgänge.

Es ist klar, daß Untersuchungen über mehrwöchiges totales Fasten nur mit übergewichtigen Probanden gemacht werden und nicht bis zu Untergewicht führen dürfen. Selbstverständlich enthält jede

„Nulldiät" lebenswichtige Salze und Vitamine.
Felig et al (Felig, Owen, Wahren und Cahill Jr., 1969; Felig, Pozefsky, Marliss und Cahill Jr., 1970) untersuchten die arteriellen Aminosäurespektren von fastenden Übergewichtigen.
Nach 4-6 Wochen zeigten sich bei fast allen Aminosäuren Konzentrationsabnahmen, nur Threonin, Glycin und α-Aminobuttersäure waren immer erhöht. Isoleucin blieb relativ konstant, Serin, Methionin, Prolin, Arginin und Lysin waren nur bei jeweils einer Veröffentlichung erniedrigt, bei der anderen normal konzentriert.

Fasten	(1) 36-48h	(2) 7Tage	(3) 2 Wo	(4) 4-6 Wo	(5) 4-6 Wo	Trend: kurzes/langes Fasten
Threonin	-	n	n	++	+	/+
Serin	-	n	n	-	n	n
Glycin	-	+	+	+	++	/+
Alanin	+	-	-	--	--	/--
Methionin	n	+	n	-	n	n
Cystin	n	-	n	-	-	/-
Isoleucin	+	++	+	n	n	+/
Leucin	+	++	+	-	--	+/-
Valin	+	+	n	-	-	+/-
Phenylalanin	n	n	n	-	-	n/-
Tyrosin	+	n	-	+	-	
Prolin	+	n	+	n	-	+/
Histidin	+	-	n	-	-	/-
Tryptophan	-		n	--		/-
Arginin	-	n	-	n	-	(-)
Lysin	-	-	-	n	-	-/(-)
Glutaminsäure		-	-			
Asparaginsäure		n	n			
Citrullin	n			--	--	/--
Ornithin	-			--	-	/-
Taurin	(+)			n	+	(+)
α-Amino-buttersäure	++	+		+	+	+

Tab. 30 (2) und (3) = Adibi, 1968
(1) und (4) = Felig et al, 1969; (5) = Felig et al, 1970

Die Tabelle 30 ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet.

Bei langem Fasten ändern sich einige Aminosäure-Quotienten recht deutlich (eigene Berechnungen). Der Valin/Lysin-Quotient ist erniedrigt, dies weist auf eine katabole Stoffwechsellage hin. Der Glycin/Valin-Quotient ist sehr hoch - ein typisches Zeichen für Proteinmangel. Charakteristisch sind auch hohe Glycin/Alanin- und hohe Threonin/Tyrosin-Quotienten.

Der arteriovenöse Aminosäureaustausch der Leber wurde von Felig et al (1969) bestimmt. Postresorptiv wird Alanin von allen Aminosäuren am stärksten aufgenommen. Nur Cystin wird ständig abgegeben. Bei kurzem Fasten wird noch mehr Alanin aufgenommen, die Extraktion steigt von 43 auf 71% (Gluconeogenese). Bei längerem Fasten nimmt die arteriovenöse Differenz der Aminosäuren deutlich ab. Das Verhalten von Glycin ist interessant. Bei kurzem Fasten wird viel Glycin aufgenommen, bei längerem Fasten dagegen wird kein Glycin mehr aufgenommen, obwohl der Plasma-Spiegel steigt.

Der arteriovenöse Aminosäureaustausch des Unterarms wurde von Smith, Pozefsky und Chhetri (1974) bestimmt. Postresorptiv überwiegt die Aminosäuren-Abgabe, vor allem des Alanins. Nur Cystin wird immer aufgenommen. Bei Eiweißmangel (siehe auch 2.5.1.2.) ist die Aminosäureabgabe des Unterarms reduziert.

Die arteriovenösen Konzentrationsunterschiede des Nierenblutes (Felig et al, 1969) zeigten Aufnahmen von Glycin, Prolin und Alanin sowie Abgabe von Serin durch die Niere.
Beim Fasten nimmt die Glycin-Aufnahme (und die Ausscheidung im Urin) stark zu. Alanin wird nun aufgenommen (trotz verringerter arterieller Konzentration!!).

2.5.1.2. Eiweißmangel und Kwashiorkor

Adibi (1968) untersuchte den Einfluß proteinfreier, kalorienreicher Diät auf die freien Aminosäuren im Plasma. Diese Diätform bringt für den Körper die Gefahr der Stickstoffverarmung. Es ist dabei wichtig, Stickstoff zu sparen.

Nach 5 Tagen proteinfreier Diät beobachtet man eine Erhöhung fast aller Plasma-Aminosäuren, die sich nach 2 Wochen zum Teil zurückgebildet hat.

Auch hier könnte Insulin-Mangel ein mitwirkender Faktor sein. Es gibt andererseits Berichte über eine Insulin-Erhöhung bei Proteinmangel (Lunn, Whitehead, Hay und Baker, 1973).
Das Bild einer längeren eiweißarmen Diät (bei Urämie-Patienten) gleicht dem des chronischen Proteinmangels (Kopple und Swendseid, 1974).
Bei einem über längere Zeit bestehenden Eiweißmangel wird der Eiweißbestand des Körpers drastisch reduziert. Die Leber ist davon wesentlich mehr betroffen als z.B. das Gehirn. Ein wichtiger Indikator sind die Plasmaproteine, die insgesamt verringert werden. Vor allem die Albumin-Fraktion und auch das ß-Globulin nehmen ab, die γ-Globuline nehmen zu. Außerdem kommt es zu Anämie, Muskelatrophie; die Fortpflanzungsfähigkeit ist beeinträchtigt.

Kwashiorkor ist eine Eiweißmangelerkrankung bei Kindern, die in tropischen Ländern oft anzutreffen ist. Die ersten Symptome werden beobachtet, wenn die Kinder nicht mehr gestillt werden. Einseitige Ernährung spielt eine entscheidende Rolle. Mit Kwashiorkor gehen meist Infektionskrankheiten und Durchfälle einher. Typisch für das klinische Bild sind Wachstumshemmung, Aszites, Ödeme, Muskelatrophie, Apathie, Haut- und Schleimhautveränderungen; Haut und Haare zeigen eine andere Pigmentierung. Die Leber wird mit Fett durchsetzt und ist vergrößert (reversibel).

Bei Proteinmangelzuständen sinkt die Harnstoffausscheidung aufgrund einer sehr geringen Gluconeogenese.

Beim chronischen Eiweißmangel der Erwachsenen sind fast alle Plasma-Aminosäuren, zum Teil sehr deutlich, verringert. Glycin (und Taurin?) ist erhöht (Smith et al, 1974). Am deutlichsten verringert sind Threonin, die verzweigten Aminosäuren und Lysin. Das Aminosäurespektrum bei Kwashiorkor zeigt deutliche Parallelen. Hier sind allerdings zusätzlich Serin und Histidin erhöht (Prolin, Glutaminsäure und Aspariginsäure zeigen einen Trend

nach oben).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	Trend kurz/lang
Glutamin			-						
Threonin	+	n	-	--	+	-	-	--	/-
Serin	+	+	-	n		++	+	+	+
Glycin	++	+	++	++		++	+	+	++
Alanin	+++	++	+	+		-		-	+/-
Methionin	+	+	-	-	n	-	-	-	+/-
Cystin	-		+	-	--	--			-
Isoleucin	+	n	n	-	-	--	--	--	+/--
Leucin	+	n	-	--	-	--	-	--	+/--
Valin	+	-	-	--	-	--	--	--	+/--
Phenylalanin	+	n	n	-	-	-			+/-
Tyrosin	n	n	-	-	n	--		n	n/-
Prolin		n		-	n	+			
Histidin	+	+	n	-	n	++	+	-	+
Tryptophan			-		-				-
Arginin	+	+	+	-	-	--	+		+/?
Lysin	n	n		--	n	n	-		n
Glutaminsäure	+	+	+++		n	+		+	+
Asparaginsäure	+					+			+
Citrullin			++	n		-			
Ornithin			+	-		-			
Taurin				+					
α-Amino-buttersäure			--	--		-			

Tab. 31

(1) = 5 Tage, (2) = 2 Wochen proteinfreie Diät (Adibi, 1968)

(3) = proteinarme Diät bei Urämie (Kopple et al, 1974)

(4) = Unterernährung (arterielle Werte) (Smith et al, 1974)

(5) = Proteinmangel bei Kindern (Serum) (Baertl, Placko und Graham, 1974)

(6) = Kwashiorkor (Padilla, Sanchez, Powell, Umezawa, Swendseid, Prado und Sigala, 1971)

(7) = Kwashiorkor (Smith et al, 1974)

(8) = Infantile Gastroenteritis (Al-Nagdy, Refai und Khattab, (1974)

Bei Proteinmangel kommt es zu einigen charakteristischen Veränderungen von Aminosäure-Quotienten. Aus allen Veröffentlichungen läßt sich eine Erhöhung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten errechnen. Die Aktivität der Phenylalanin-Hydroxylase scheint herabgesetzt. Der Glycin/Valin-Quotient ist erhöht - ein typisches Zeichen des Proteinmangels (Isoun, Whitehair und Bergen, 1972). Cystin ist im Vergleich zu Methionin und Taurin niedrig konzentriert. Entweder liegt eine Hemmung des Methionin-Abbaus vor oder der Schritt Cystin ———→ Taurin wird beschleunigt. Der Valin/Lysin-Quotient tendiert nach unten (wie bei Corticosteroid-Applikation), ein Anzeichen für eine katabole Stoffwechsellage.

Über die einzelnen Hormonspiegel bei Unterernährung liegen zum Teil widersprüchliche Berichte vor.
Insulin nimmt bei Kwashiorkor-Patienten mit Albumin-Werten unter 18-22g/l ab (Lunn et al, 1973). Der Wachstumshormon-Spiegel nimmt zu (bei Albumin-Werten unter 25g/l), auch Glucagon und Cortisol sind erhöht. Sowohl Insulin als auch Glucagon bewirken eine Verminderung vieler Aminosäuren im Plasma (siehe Kapitel 2.2.1. und 2.2.3.!).

2.5.1.3. Diskussion der Ergebnisse

Es scheint fast sicher, daß weder der Insulinmangel noch der Glucagon-Anstieg eine direkte Auswirkung auf das Aminosäurespektrum bei Unterernährung haben. Zum Beispiel sind bei Diabetes die verzweigten Aminosäuren erhöht. Glucagon senkt vor allem die beim Hungernden vermehrten Aminosäuren.

Es ist bekannt, daß Corticoide kaum Auswirkungen auf das Aminosäurespektrum haben. Sie erhöhen nur die Alanin-Konzentration, vor allem steigt die Aminosäuren-Ausscheidung im Urin. Durch den Cortisol-Anstieg im Plasma kann man die Aminosäure-Veränderungen auch nicht erklären.

Vom Wachstumshormon weiß man, daß es nach intravenöser Applikation die freien Aminosäuren im Plasma allgemein vermindert (Stahnke, Wenking, Rybak und Blunck, 1973). Zachman (1969) unter-

suchte die Auswirkungen einer 3-5tägigen Wachstumshormon-Behandlung auf das Aminosäurespektrum von Patienten mit hypophysärem Zwergwuchs. Interessanterweise zeigte sich im Widerspruch zu anderen Publikationen eine Erhöhung gerade der Aminosäuren, die auch bei Mangelernährung vermehrt sind:
Glycin, Serin, Prolin und Threonin (Threonin ist nur bei totalem Fasten erhöht).
Dies könnte eventuell auf einen bisher nicht beschriebenen hypophysären Steuermechanismus bei Unterernährung hinweisen.

Eine weitere Beobachtung ist, daß bei Proteinmangelzuständen vor allem diejenigen Aminosäuren, die Floyd, Fajans, Conn, Knopf und Rull (1966) als wirksame Insulin-Stimuli beschrieben, erniedrigt waren (Arginin, Leucin, Isoleucin, Phenylalanin u.a.). Eine Ausnahme war Cystin, von dem mir nicht bekannt ist, ob es die Insulin-Sekretion steigert.

Die ständig erhöhten Aminosäuren Glycin und Serin (bei Proteinmangelzuständen) sind dagegen ausgesprochene Glucagon-Stimuli (beim Hund: Marreiro Rocha, Faloona und Unger, 1972), außerdem werden sie bei der Gluconeogenese bevorzugt verwertet.

Die Insulin-stimulierenden Aminosäuren sind vorwiegend essentielle, die Glucagon-stimulierenden nichtessentielle Aminosäuren.

Die Erhöhung einzelner Aminosäuren ist wohl auf eine verminderte Gluconeogenese zurückzuführen. Es taucht die Frage auf: Verringert das Wachstumshormon die Gluconeogenese?
Weshalb ist Alanin, das wichtigste Gluconeogenese-Substrat nicht erhöht? Bei chronischen Mangelzuständen ist die Alanin-Konzentration vermindert, im Gegensatz zur kurzfristigen Adaptation, wo sie ansteigt. Es soll eine direkte Beziehung zwischen dem Alanin-Spiegel und der Insulin-Sekretion geben (Lunn et al, 1973).
Als Erklärung für die Konzentrationsverminderung des Alanins bietet sich eine verringerte Bildung aus Pyruvat an. Sherwin, Hendler und Felig (1975) stellten fest, daß eine Ketokörper-Infusion den Plasma-Alanin-Spiegel deutlich senkt. Wahrscheinlich spielen im Hungerzustand die erhöhten Ketokörper eine wichtige Rolle bei der Entstehung gewisser Stoffwechselveränderungen.

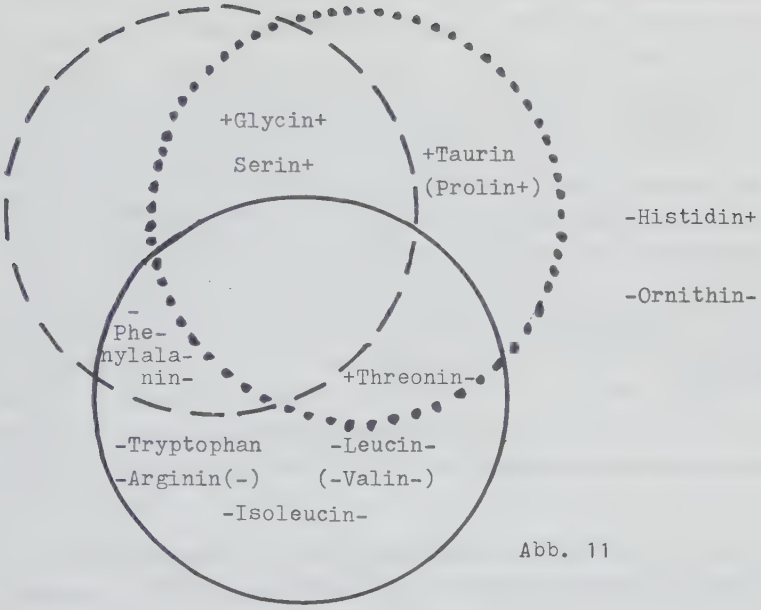

Abb. 11

Erläuterungen zu Abb. 11:
Im durchgezogenen Kreis sind alle Aminosäuren, die die Insulin-Sekretion anregen. Im gestrichelten Kreis sind alle Aminosäuren, die die Glucagon-Sekretion anregen. Im gepunkteten Kreis sind alle Aminosäuren, die nach Zachmann durch eine 3-5tägige Wachstumshormon-Behandlung im Plasma ansteigen.
Das Zeichen vor der Aminosäure gibt an (+/-), ob die Aminosäure bei längerem Fasten verringert oder vermehrt ist (im Plasma), das Zeichen hinter der Aminosäure gibt es für chronische Eiweißmangelzustände an. Von den beiden außenstehenden Aminosäuren (Histidin und Ornithin) ist bekannt, daß sie in keinen der drei Kreise eingeordnet werden können.
Dieses von mir entworfene Schema ist natürlich sehr lückenhaft, um weitere Aminosäuren einordnen zu können, müßten erst noch entsprechende Untersuchungen durchgeführt werden.

Zu der Aminosäure Glycin wäre noch zu sagen, daß sie ein wichtiges Substrat für die Nukleinsäure-Synthese ist. Bei chronischen

Hungerzuständen ist die Protein- und damit auch die Nukleinsäure-Synthese vermindert, der Glycin-Bedarf sinkt.

Bei Proteinmangelzuständen ist die Aminosäureabgabe peripherer Gewebe vermindert (Smith et al, 1974). Auch bei anschließender Vollnahrung bleibt der arteriovenöse Unterschied verringert, die Stickstoffkonservierung hält an. Der Wachstumshormon-Spiegel kehrt sehr schnell wieder auf Normalwerte zurück. Dies spricht eher gegen eine entscheidende Rolle dieses Hormons. Die von Smith et al untersuchten Personen hatten 70% Untergewicht, die Durchblutung ihrer Extremitäten war stark reduziert. Unter Vollnahrung erholten sich alle Patienten innerhalb von 2-4 Monaten ad integrum.

Bei Kwashiorkor sollte man noch nachtragen, daß eine Eosinopenie zu beobachten ist - wie bei Corticosteroid-Applikation (Padilla et al, 1971).

Beachtenswert ist die Übereinstimmung des Aminosäurespektrums der infantilen Gastroenteritis (Isoun et al, 1972) mit Proteinmangelzuständen und Kwashiorkor (siehe Tab. 31).

Die Erythrocyten-Aminosäuren wurden von Arhammar, Bjoernesjoe, Jagenburg und Mellander (1972) bestimmt. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß bei schwerer Unterernährung die Erythrocyten-Aminosäuren im Vergleich zu den Plasma-Aminosäuren eher erhöht sind. Die Prognose bei Kwashiorkor-Kindern verschlechtert sich mit der Höhe der freien Aminosäuren in den Erythrocyten. Vielleicht spielen hier auch Infektionen eine Rolle.

Tripathi und Agarwal (1974) berichten von einer signifikanten Abnahme der freien Aminosäuren in Erythrocyten und Leukocyten bei Eiweißmangelernährung.

2.5.2. Übergewicht und Fettsucht

Mit wachsendem Wohlstand wird Übergewicht immer mehr zur Volkskrankheit. Vereinfacht kann man sagen, daß Übergewicht meistens

durch vermehrte Nahrungsaufnahme bei normalem Verbrauch entsteht. Die überflüssigen Kalorien werden in Form von Fett gespeichert, die Fettzellen weisen eine Volumenzunahme auf (keine zahlenmäßige Vermehrung). Die Ursachen dieser körperlichen Fehlentwicklung liegt wohl in dem komplizierten Zusammenspiel einer verfehlten Lebensführung (zu wenig Bewegung, falsche Ernährung) und psychischer Faktoren („Ersatzbefriedigung"). Die Steuerung des Appetits ist gestört. Normalerweise scheinen hier thermostatische Reize sowie periphere und zentrale arteriovenöse Konzentrationsunterschiede eine regulierende Rolle zu spielen. Es wurde auch schon die Ansicht geäußert, eine bestimmte Serum-Konzentration der freien Aminosäuren könnte appetitanregend sein. Übergewicht geht oft mit degenerativen und Stoffwechselerkrankungen (Arteriosklerose, Athrosen, Diabetes, Gicht, Fettleber) einher.

Wenn das Körpergewicht (ca.) 20% oder mehr über dem Sollwert liegt spricht man auch von Fettsucht (ab 10% = Übergewicht).

Bei adipösen Menschen ist die Insulin-Sekretion deutlich erhöht (Felig, Marliss und Cahill Jr., 1969). Die freien Fettsäuren im Plasma sind vermehrt (durch Bagdade, Bierman und Porte Jr. (1969) wird dies bestritten), die Mobilisierung der Fettsäuren kann verlangsamt sein. Insulin fördert die Synthese von Fettsäuren aus Glucose. Durch den erhöhten Spiegel der freien Fettsäuren schaltet die Muskulatur auf erhöhte Fettverbrennung um. Den freien Fettsäuren wird eine insulinantagonistische Wirkung nachgesagt. Der erhöhte Insulinspiegel führt dazu, daß mehr Glucocorticosteroide von der Nebennierenrinde abgegeben werden, die Gluconeogenese wird dadurch angeregt.

Das Aminosäurespektrum bei Fettsucht zeigt erhöhte Konzentrationen bei Isoleucin, Phenylalanin, Valin, Tyrosin (und Lysin). Glycin (und Citrullin) sind vermindert. Die Abnahme des Glycins ist die deutlichste und häufigste Veränderung (-13 bis -35%). Bei längerem Fasten und Mangelernährung sowie Kwashiorkor ist Glycin die einzige Aminosäure, die immer deutlich erhöht ist.

Frappant sind die Ähnlichkeiten der Aminosäureveränderungen zwischen Adipositas und kurzem Fasten (bis 2 Tage). Da drängt sich

die Frage auf: Waren die untersuchten Personen eventuell bereits auf eine „wohltuende" Diät gesetzt, war ihre kalorische Bilanz negativ? Gerade bei der Arbeit von Felig wird dies von Bagdade, Bierman und Porte Jr. (1970) diskutiert. Felig bestreitet einen solchen Zusammenhang zwar energisch und belegt es auch mit Zahlen, dennoch muß auf diese Parallelen hingewiesen werden.

	(1)	(2)	(3)	(4)
Threonin	(-)	n	+	n
Serin	n	-	+	-
Glycin	-	-	-	-
Alanin	n	+	+	n
Methionin	(+)	-	n	-
Cystin	n	+	+	n
Isoleucin	+	n	+	+
Leucin	+	n	n	n
Valin	+	n	+	+
Phenylalanin	+	+	+	n
Tyrosin	+	+	+	n
Prolin	n	+	-	n
Histidin	n	n		-
Arginin	(-)	n		-
Lysin	(+)	+		+
Citrullin	(-)	-		

Tab. 32 Aminosäurespektrum bei Fettsucht

(1) = Felig et al (1969), (2) = Backman, Hallberg und Kallner (1975)
(3) = Sherwin, Hendler und Felig (1975), (4) = Adibi (1968)
Nur (1) ist nach statistischer Signifikanz geordnet!

Da die Insulin-Sekretion bei Fettsucht verstärkt ist, stellt sich die Frage, ob dadurch das Aminosäurespektrum verändert wird. Vergleiche mit der Insulinwirkung auf Aminosäuren (siehe Kap. 2.2.1.!) zeigen deutlich, daß der erhöhte Insulinspiegel eine Reaktion auf eine Insulin-Resistenz der Zellen sein muß. Es gibt keinerlei Hinweis für irgendwelche zusätzliche Insulinwirkungen auf das Aminosäurespektrum. Es erinnert eher an Insu-

lin-Mangel (Diabetes). Es stellt sich die Frage, wie es kommt, daß die Zellen bei Adipositas Insulin-resistent werden. Felig et al (1969) meinen, daß bei Fettsucht folgender Mechanismus einsetzt: a) Die Zellen sind Insulin-resistent, dadurch steigen die freien Aminosäuren im Plasma an (ebenso Blut-Glucose und -freie Fettsäuren). b) Die erhöhten Aminosäuren sind als ß-Zell-Stimuli bekannt, sie bewirken eine Erhöhung des Blut-Insulin-Spiegels. Es besteht eine Beziehung zwischen der Insulin-Konzentration und jeder einzelner der erhöhten Aminosäuren (nicht zu anderen Aminosäuren).

Es gibt Berichte, in denen die Meinung vertreten wird, vielleicht sei eine bestimmte Serum-Aminosäuren-Konzentration an der Regulation des Appetits beteiligt. Die Übereinstimmungen zwischen kurzem Fasten und Fettsucht könnten dies bestätigen. Allerdings sehen die Veränderungen bei langem Fasten und Unterernährung ganz anders aus - kein Mensch wird ernsthaft behaupten, daß man nach längerem Fasten keinen Hunger hat. Andererseits ergaben Interviews mit Übergewichtigen, daß es „leichter ist 4 Wochen zu fasten, als ständig weniger zu essen". Vielleicht verstärkt ein bestimmtes Aminosäurespektrum tatsächlich das Hungergefühl. Wenn dies stimmt, befände sich der Wohlbeleibte in einem bedauernswerten Teufelskreis. Durch die Insulin-Resistenz seiner Zellen hätte er ständig ein „Hunger-Aminosäurespektrum".

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Glycin	-	-	++	++	(-)	-
Isoleucin	+	+	n	-	+	+++
Valin	+	+	-	--	n	+++
Phenylalanin	+	n	-	-	+	(+)
Tyrosin	+	+	?	-	+	(+)
Lysin	+	-	(-)	--		n
Citrullin	-	n	--		n	(-)

Tab. 33

(1) = Übergewicht (siehe Tab. 32), (2) = 48 Stunden Fasten,
(3) = 4-5 Wochen Fasten, (4) = Unterernährung (wie Tab. 30 und 31);
(5) = 4stündige körperliche Belastung (Ahlborg, Felig, Hagenfeldt, Hendler und Wahren, 1974)

zu Tab. 33:
(6) = Diabetische Azidose (Felig, Marliss, Ohman und Cahill Jr., 1970).

Die Parallelen des Aminosäurespektrums bei Übergewichtigen zu demjenigen bei körperlicher Belastung sind von Interesse. Bei Belastung sinkt der Insulinspiegel, die freien Fettsäuren steigen an, die Gluconeogenese nimmt zu.

Man kann zusammenfassend sagen, daß die bei Fettsucht veränderten Aminosäuren bei Unterernährung genau die entgegengesetzte Tendenz zeigen. Das deutet auf einen antagonistischen Regulationsmechanismus hin, der durch keine der beschriebenen Hormonwirkungen erklärt wird. Das Wachstumshormon soll bei Fettsucht unverändert bleiben.

Man könnte auf die Vermutung kommen, daß die Aminosäuren selbst eventuell regulierend eingreifen und den Stoffwechsel entweder auf „Überschuß" oder „Mangel" einstellen. Die Aminosäure Glycin kommt für einen solchen Regulationsmechanismus noch am ehesten in Frage (Erhöhung bei Mangel, Verringerung bei Überschuß). Auch in der Literatur findet man die Hypothese, daß Glycin vielleicht eine Protein-konservierende Rolle bei Substrat-Verlusten spielen könnte (Felig, Owen, Morgan et al, 1968).

2.6. Schock, Traumen, Operationen, weitere Noxen

2.6.1. Schock und Traumen

Nach Siegenthaler ist Schock ein Syndrom einer akuten hämodynamischen Störung, die dadurch charakterisiert ist, daß in den Geweben entweder eine massive Verminderung des Sauerstoffangebots besteht und/oder eine Störung der Sauerstoffabgabe oder -Verwertung vorliegt.
Meist ist das Herz-Minuten-Volumen reduziert, was zu Hypotonie führt.
Man unterscheidet:

Hypovolämischer Schock	Kardiovaskulärer Schock
Septischer Schock	Anaphylaktischer Schock
Neurogener Schock	Intoxikationen
Endokriner Schock	

Der Schockzustand ist gewöhnlich von einer starken sympathoadrenalen Stimulation begleitet, die Tachykardie sowie Vasokonstriktion zur Folge hat.
Bei gesteigerter Blutviskosität kommt es zu Störungen der Mikrozirkulation. In den ersten Stunden nach Traumen und Schock fällt die Konzentration von Gerinnungsfaktoren ab, vor allem die Thrombozyten und Fibrinogen. Es kommt zu Plättchenaggregaten, die Serotonin freisetzen.
Die erhöhte Adrenalinsekretion führt anfänglich durch gesteigerte Glykogenolyse zu einer Hyperglykämie. Dabei ist die Insulin-Sekretion eher gehemmt.
Der oxidative Kohlehydratabbau wird durch die Gewebehypoxie schwer behindert. Pyruvat kann nicht mehr in Acetyl-CoA überführt werden, Acetyl-CoA ist nur noch begrenzt verfügbar (Heath und Stoner, 1968), Milchsäure häuft sich an. Der Laktat-Spiegel gilt als Index für die Schwere des Schocks. Sowie die hepatischen Glykogenreserven erschöpft sind, kommt es zu einer Hypoglykämie. Dabei ist der Glucagon-Spiegel deutlich erhöht (Meguid, Brennan, Muller, Aoki 1972; Lindsey, Santeusanio, Braaten, Faloona und

Unger, 1974).
Auch die Fettsäure-Verwertung ist gestört, es häufen sich Ketokörper an. Die Lipolyse scheint vermehrt.
Es herrscht ein Mangel an energiereichen Verbindungen (ATP/ADP) (Chaudry, Sayeed und Bave, 1974), die ATP-ase Aktivität ist erhöht (Wurth, Sayeed und Bave, 1972). NADH ist in Leber und Nieren vermehrt, NAD vermindert; NAD-Infusionen zeigen allerdings keine positive Wirkung (Chaudry, Zweig, Sayeed und Bave, 1976).
Durch Anhäufung saurer Stoffwechselprodukte (Laktat!) kommt es zu einer hypoxischen metabolischen Azidose.

Plasma-Cortisol und -Aldosteron sind erhöht.
Hypovolämie stimuliert das antidiuretische Hormon (ADH) sowei das Angiotensin-Renin-Aldosteron-System.

Im Schockzustand sind fast alle Organe in ihrer Funktion beeinträchtigt. Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz und Bewußtseinsstörungen sind die klinischen Zeichen. Die ischämische Schädigung der Niere kann zu Oligurie oder Anurie führen.

Obwohl die Leber nicht im Vordergrund des Schockgeschehens steht (Siegenthaler) kommt es doch zu Schädingungen der Leberläppchen, die Transaminasen sind erhöht.
Die Darmdurchblutung wird sehr stark verringert, Schädigungen der Darmwand sind die Folge.

Die freien Plasma-Aminosäuren sind bei Schock fast alle erhöht, nur die Aminosäuren des Harnstoffzyklus Citrullin und Arginin sind vermindert.

Was die Aminosäure-Quotienten betrifft, ist für Schock vor allem eine Erhöhung des Alanin/Arginin-Quotienten (normal:2,9-5,2; schwerer Schock:19,2) sowie eine Verminderung des Threonin/Tyrosin- und des Glycin/Alanin-Quotienten charakteristisch. Auch der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient steigt an - vor allem bei schwerem traumatischem Schock.

Im Mittelpunkt des Schockgeschehens stehen zweifelsohne der Sauerstoffmangel, die Verarmung des Organismus an energiereichen Verbindungen, die Laktazidämie (und Pyruvat-Erhöhung) und ein

unspezifischer Katabolismus.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)
Gln	-	+								+			+++	
Thr	(-)	(+)	++	-	--	++	-	-	-	+	+	+	+	
Ser	(-)	(+)			-	+++	-	(-)	-	n	n	+	++	(-)
Gly	(-)	+	n	-	-	n	-	-	-	+	n	+	++	-
Ala	n	+++	+++	+	-	n	n	(-)	+	+++	++	+	+++	n
Met	n	+++	++	--	-	--	n	(-)	n	+++	+	++	+	+
Cys	(+)	++			-		+	-			-			n
Iso	-	(+)	n	--	--	n	+	(-)	n	+++	+++	+++	+	+
Leu	n	++	+	+	--	n	++	(-)	+	+++	+++	++	++	+
Val	n	(+)	n	n	-	n	+	(-)	++	+	+++	++	++	+
Phe	+	+++	++	+	n	n	+	n	+	+	+	+++	+	+
Tyr	+	++	+	-	n	n	n	(-)	+	+	+	+++	++	+
Pro	(-)	++	+	+++		n	n	-	n	+++	+	+	++	n
His	(-)	++	++	n	-	n	n	-		+		-	+	n
Arg	(-)	-			--	--	n	-		-		+	n	-
Lys	-	++	+++		-	+	+	-		+++		+++	+++	n
Glu	++	++	n	+++	-	++	-				(+)	++	+++	
Asp	(+)	+++	+++	--	-	+++	-					+++		
Cit	(-)	-			--			-	-	n	-	-		-
Orn	-	(++)			-			-		n		++	++	n
Tau	(++)	+++	n	+++	-				+	+++	+	++	+++	+
α-AB	++	+++							n	+++			+++	+

Tab. 34

Nur bei (1), (2) und (8) ist die statistische Signifikanz berücksichtigt

(1) = überlebter, (2) = letaler Schock (La Brosse, Beech, McLaughlin, Mansberger, Keene und Cowley, 1967).

(3) = 5 schwerverletzte junge Soldaten (4 starben) (Levenson, Horward und Rosen, 1955) (wenige Tage nach der Verletzung)

(4) = Einer der Soldaten von (3), 1/2 Tag nach der Verletzung

(5) = Polytrauma, direkt danach (Dölp, Fekl und Ahnefeld, 1975)

(6) = Operation am offenen Herzen (extrakorporaler Kreislauf), während des Eingriffs (Wallace, Mooz und Blakemore, 1973)

(7) = Nach abdominalen Operationen (Schonheyder, Bon'e und Skoldberg, 1974)

zu Tab. 34:

(8) = Glucagon (i.v.)(Reisner, Aranda, Colle, Papageorgiou, Schiff, Scriver und Stern, 1973 / Landau und Lugibihl, 1969)

(9) = Cushing Syndrom (Wise, Hendler und Felig, 1973)

(10) = Laktazidämie (Marliss, Aoki, Toews, Felig, Connon, Kyner, Huckabee und G.F. Cahill, 1972)

(11) = Belastung bei Diabetes (Wahren, Hagenfeldt und Felig, (1975)

(12) = Dimethylnitrosamin-Vergiftung, Hund (Aguirre, Yoshimura, Westman und Fischer, 1974)

(13) = Reye's Syndrom (Hilty, Romshe und Delamater, 1974)

(14) = Übergewicht (Felig, Marliss und Cahill Jr., 1969)

Die Anhäufung von Tyrosin und Phenylalanin im Schock ist angesichts der Gewebehypoxie verständlich, da für den Abbau dieser Aminosäuren molekularer Sauerstoff notwendig ist.
Die Verminderung von Arginin (fortschreitend mit der Schwere des Schocks - La Brosse et al, 1967) und Citrullin deutet auf eine Störung des Harnstoffzyklus hin (Ornithin/Arginin-Quotient: 2,0; normal: 0,5-1,1). Das Bild ähnelt dem Ornithin-Transcarbamylase-Mangel (Hyperammonämie). Es ist bekannt, daß bei der Harnstoffsynthese ATP verbraucht wird (-Mangel bei Schock!).

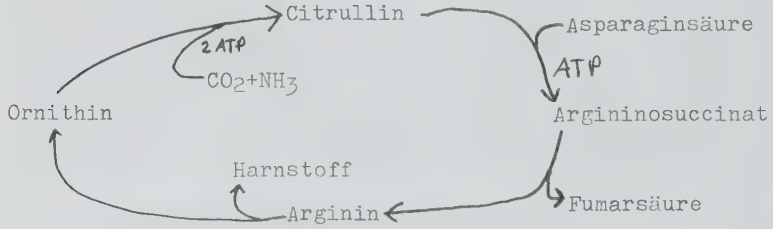

Abb. 12 ATP-Verbrauch im Harnstoffzyklus

Bei den verletzten Soldaten (Tab. 34 - (3)) ist die Harnstoffkonzentration im Blut erhöht, dies ist wohl Folge der auftretenden schweren Nierenstörungen.

Der Metabolismus der Aminosäuren Histidin und Prolin ist mit den Aminosäuren Glutamin und Glutaminsäure verbunden, die beide Aminogruppen für die Harnstoffsynthese liefern können.

Die Anhäufung von Laktat und Pyruvat hat eine vermehrte Trans-

aminierung von Pyruvat zu Alanin zur Folge (zwischen Pyruvat und Alanin besteht ein Gleichgewicht). In der Tat steigt beim Schock der Alanin-Spiegel deutlich an. Transaminierungsreaktionen, die auf eine Übernahme der Aminogruppe des Alanins angewiesen sind, werden nur schwer ablaufen können, da Pyruvat im Überschuß vorhanden ist (Gluconeogenese aus Aminosäuren zusätzlich erschwert).

Marliss et al (1972) untersuchten sehr genau die Verhältnisse bei Laktazidämie (verschiedener Genese). Marliss stellte fest, daß bei erhöhten Laktat- und Pyruvat-Spiegeln die Prolin-, Alanin-, Tyrosin-, Methionin- und Phenylalanin-Aufnahme der Leber deutlich beeinträchtigt ist (bei Alanin 4fache Differenz). Die herabgesetzte Verwertung vieler Aminosäuren durch die Leber führt zwangsläufig zu einer verminderten Aktivität des Glucose-Alanin-Zyklus (s.a. Kap. 2.1.1.) durch den Aminogruppen aus peripheren Geweben in die Leber transportiert werden und zu einer Erhöhung der Plasma-Aminosäuren.

Auf einen unspezifischen Katabolismus weist die Erhöhung der verzweigten Aminosäuren hin - sie werden normalerweise schon kaum von der Leber aufgenommen. Auch bei Diabetes sind die verzweigten Aminosäuren erhöht.

Nach La Brosse et al (1967) ist bei Schock der 3-Methylhistidin-Spiegel stark erhöht, ein deutliches Anzeichen für eine katabole Stoffwechsellage (siehe auch 2.9.!).

Episkoposyan (1973) tötete Hunde durch Aderlaß, wodurch im Endstadium die Aminosäuren in der Leber beträchtlich zunahmen. Nach Wiederbelebung kam es auch im Serum zu einer Akkumulation. Episkoposyan führt diesen Anstieg auf eine Freisetzung proteolytischer Enzyme durch die beschädigte lysosomale Membran zurück. Schnelles Verbluten verursacht geringere Aminosäure-Veränderungen als längeranhaltende hypotone Zustände (Birkmetov, 1971 - Versuche an Hunden). Beobachtungen an Tieren mit Leberresektion, die alle in der frühen Wiederbelebungsphase starben, zeigen, daß die Leber doch eine wichtige Rolle bei der Verhütung irreversibler Zustände im hypovolämischen Schock spielt (Birk-

metov).

Interessant ist die Beobachtung, daß bei schweren Traumen unmittelbar nach der Verletzung eine Verminderung der Aminosäuren vorzuliegen scheint (Tab 34: (4) und (5)). Erst nach 24 Stunden ist die Hyperaminoacidämie wohl voll ausgebildet. Wahrscheinlich spielen in den ersten Stunden Hormone eine wichtige Rolle (Wachstumshormon und Glucagon verringern die Aminosäuren), während die generelle Hyperaminoacidämie meiner Meinung nach vorwiegend durch die metabolischen Folgen des allgemeinen Sauerstoffmangels bedingt ist.

Von Vaidyanath, Oswald, Trietley, Weissenhofer, Moritz, McMenamy, Birkhahn, Yuan und Border (1976) stammt eine ausführliche Beschreibung der metabolischen Vorgänge bei Protein-katabolen Zuständen (in Zusammenhang mit Infektionen). Stoner und Path (1969) beschrieben die metabolischen Vorgänge bei Traumata. In Anlehnung an diese und bereits erwähnte Literaturen möchte ich die Erscheinungen beim Schock in zwei Komponenten einteilen:

a) Neuro-endokrine Komponente („ebb-phase")

Die normale metabolische Kontrolle wird überspielt
vermehrte Aktivität der Hypophyse (Wachstumshormon steigt an)
verstärkter Sympathikotonus, Parasympathicus-Aktivität sinkt
Noradrenalin steigt an
Glucagon, Cortisol und Aldosteron werden vermehrt sezerniert
Insulinspiegel sinkt eher ab
die Glucose-Konzentration steigt an (Glykogenolyse)
verstärkte Lipolyse
die Thermoregulation ist gestört
der Blutdruck sinkt
die Plasma-Aminosäuren werden verringert

b) Die hypoxische Komponente steht anschließend im Vordergrund („necrobiosis")
Laktat und Pyruvat sind vermehrt
der Laktat/Pyruvat-Quotient und der ß-Hydroxybuttersäure/Acetoacetat-Quotient steigen an, das Redox-Potential des Cytoplasmas und der Mitochondrien ist verringert

die energiereichen Verbindungen sind vermindert
NAD ist verringert, NADH erhöht
die Glucose-Konzentration sinkt (Glykogenvorräte erschöpft)
die Aminosäuren werden vermehrt

Man kann die beiden Komponenten nicht in eine Reihenfolge bringen (Laktat ist sehr schnell erhöht), man kann aber sagen, daß zuerst a) und dann b) dominiert.
Es schließt sich eine Erholungsphase („flow-phase") an:
Die Stickstoffbilanz wird negativ
Der Sauerstoffverbrauch steigt an, erhöhte Wärmeproduktion
Insulin- (und Wachstumshormon-) Konzentration im Plasma steigt an

Bei weniger schweren Verletzungen beobachteten Wedge, de Campos, Kerr, Smith, Farrell, Illic und Williamson (1976) von Beginn an über mehrere Tage einen Anstieg der verzweigten Aminosäuren, obwohl die Laktat- und Pyruvat-Konzentrationen nach 2 Stunden ihren Höhepunkt erreicht hatten und wieder auf Normalwerte zurückkehrten. Für diese Erhöhung (Alanin, Glutaminsäure und Glycin bleiben normal) ist wahrscheinlich ein gesteigerter Katabolismus endogenen Proteins in peripheren Geweben verantwortlich (Wedge), wohl ausgelöst durch neuro-endokrine Mechanismen.
Wedge weist auch darauf hin, daß Patienten mit einem erhöhten Ketokörperspiegel im Blut geringere Glucose-, Alanin- und Laktat-Konzentrationen und eine geringere Stickstoffausscheidung aufweisen (in den ersten 24 Stunden) als Verletzte mit normalem Ketokörperspiegel. Er zitiert auch die Erfahrungstatsache, daß eine 3-Hydroxybuttersäure-Infusion den Blut-Alanin-Spiegel senkt (nach Sherwin, Hendler und Felig, 1975).
Auch Smith, Fuller, Wedge, Williamson und Alberti (1975) berichten von einer verringerten Alanin-Konzentration bei Hyperketonämie. Smith äußert die Vermutung, daß die Verwertung von Fettsäuren bei der Kontrolle der Proteolyse eine Rolle spielt.
Beim Schock scheinen solche Mechanismen durch das Zusammenbrechen jeglicher suffizienter Regulation (anoxische Komponente) überspielt zu werden.

2.6.1.1. Exogene Hormonzufuhr bei Schock

Nach Schumer und Nyhus (1970) erhöht Dexamethason die Überlebensrate beim Schock. Die erhöhten Aminosäuren normalisieren sich rascher; Schumer führt dies auf eine erhöhte Gluconeogenese zurück. Durch den anaeroben Metabolismus kommt ja im Schock kaum Gluconeogenese vor. Außerdem schreibt Schumer den Corticosteroiden eine gewisse Adrenalin-vermindernde Wirkung zu. Vielleicht ist die günstige Dexamethason-Wirkung auch auf eine verbesserte Mikrozirkulation zurückzuführen. Allerdings kommt es durch Dexamethason zu keinem „wash-out" von Laktat, was die These einer direkten metabolischen Wirkung unterstützt (Schumer).

Glucagon verbessert die mikrozirkulatorische Eingeweide-Perfusion beim Affen, führt zu einer pH-Erhöhung, senkt Laktat-, Aminosäuren-, Fettsäuren- und Phosphatspiegel (zusätzlich zu einer cardiotonen und vasodilatatorischen Wirkung) (Schumer, Miller, Nichols, McDonald und Nyhus, 1973). Sowohl die ATP-Produktion als auch die Hexose-Phosphorylase-Reaktion werden angeregt.

Glucagon und die Corticosteroide scheinen somit sehr heilsam in das Schockgeschehen einzugreifen.

Adrenalin erhöht die Glucoseaufnahme und die Laktatbildung des Muskels (auch Glykogenolyse), was den Schockzustand eher verschlimmert. Andererseits erfordert die Hypovolämie natürlich eine gewisse Gegenregulation.

2.6.2. Operationen

Bei Operationen erwartet man ähnliche Aminosäureveränderungen wie bei Verletzungen.
Schonheyder et al (1974) teilen die Aminosäuren nach abdominellen Operationen in vier Gruppen ein:
Gruppe 1 =
Die Konzentrationen sind am ersten postoperativen Tag geringer

als präoperativ, stiegen dann auf deutlich höhere Spiegel als präoperativ an, bevor sie auf ein normales Niveau zurückfielen: Valin, Isoleucin, Leucin, Methionin, Cystin und Lysin.

Gruppe 2 =
Vom ersten bis fünften postoperativen Tag Konzentrationsabfall, dann Stabilisierung oder Zunahme, bis zum siebten Tag wird der Ausgangsspiegel nicht wieder erreicht:
Alanin und Histidin

Gruppe 3 =
ähnlich wie 1, die Konzentration fällt aber nicht am ersten postoperativen Tag und der Konzentrationsanstieg danach war nicht so ausgeprägt:
Phenylalanin und Tyrosin

Gruppe 4 =
ähnlich wie 2, aber die fallende Tendenz wird am ersten postoperativen Tag durch eine Zunahme unterbrochen:
Glycin, Glutamin, Serin, Glutaminsäure, Aspariginsäure, Threonin, Arginin und Prolin.

Der postoperative Abfall einiger Plasma-Aminosäuren könnte durch die Narkose mitverursacht sein. Sicher spielt auch eine erhöhte Adrenalin-Freisetzung eine Rolle.

Die Werte werden durch die Tatsache, daß die Aminosäurespektren präoperativ vom Normalspektrum abwichen (durch Fasten, Krankheit und Therapie), etwas verzerrt. Ich habe deswegen das in Tabelle 34 eingetragene Aminosäurespektrum (7) auf Normalwerte (der Literatur entnommen) und nicht auf präoperative Werte bezogen.
Auch bei Operationen sind wie bei Schock der Phenylalanin/Tyrosin- und der Alanin/Arginin-Quotient erhöht, der Threonin/Tyrosin-Quotient ist erniedrigt (Quotienten am deutlichsten 1 Tag nach der Operation verändert).

Interessant ist die Untersuchung von Wallace, Mooz und Blakemore (1973) über das Aminosäurespektrum bei Operationen am offenen Herzen. Während der Operation blieben die Aminosäuren rela-

tiv konstant. Als der extrakorporale Kreislauf nach vier Stunden beendet wurde, stiegen alle Aminosäuren dramatisch an. Der maximale Spiegel lag zwischen 100 und 400% über dem präoperativen Spiegel. Vom ersten postoperativen Tag an sank die Konzentration der Aminosäuren wieder ab. Nach ca. zwei Wochen war der präoperative Wert erreicht. Auffallend ist der ungewöhnliche sofortige Anstieg nach der Operation.
Wallace meint, daß während der Operation am offenen Herzen eine Leberhypoxie infolge mangelhafter Gewebedurchblutung herrsche, die zu einem Enzymblock der Proteinsynthese führen könne. Vielleicht werden auch vermehrt proteolytische Enzyme freigesetzt.
Die Aminosäuren-Veränderungen sind während kurzer Zeit noch ausgeprägter als beim letalen Schock!

Meiner Meinung nach könnte es sich bei den plötzlich erhöhten Aminosäuren um ein „wash-out"-Phänomen handeln - durch die wieder voll aktivierte Gewebedurchblutung werden Metabolite ausgeschwemmt, die sich im hypoxischen Zustand angesammelt haben.

Die Aminosäuren sind vor allem nach Beendigung des extrakorporalen Kreislaufs verändert: Erhöhung des Alanin/Arginin- und des Tyrosin/Valin-Quotienten, Senkung des Valin/Lysin- (deutet auf katabole Stoffwechsellage hin) und des Glycin/Serin-Quotienten. Der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient ist nicht erhöht (im Gegensatz zum Schock - bei Schock ist der Glycin/Serin-Quotient eher erhöht).

Auf einen gesteigerten Katabolismus könnte auch ein von Wallace beschriebener „basis peak" kurz vor dem Lysin hinweisen, der einem Aminosäure-Derivat wie Methylhistidin zugerechnet wird.

2.6.3. Weitere Noxen

2.6.3.1. Asbestose

Die Serum-Aminosäuren von Asbestose-Arbeitern bestimmten El-Sewe-

fy und Hegazi (1971), gemeint sind Arbeiter, die Asbest, SiO_2 und Zementstaub ausgesetzt sind). Sie beschreiben einen erheblich über der Norm liegenden Tryptophan- und Asparaginsäurespiegel. Außerdem sind Glutaminsäure, Serin, Glycin, Alanin, Threonin, Lysin, Arginin, Valin, Leucin und Tyrosin erhöht. Es gibt eine Beziehung zu den Gesamt-Proteinen.
Bei so vielen erhöhten Aminosäuren kann man von einer allgemeinen Hyperaminoacidämie sprechen wie bei schweren metabolischen Störungen (Schock, Diemthylnitrosaminvergiftung, Reye's Syndrom).

2.6.3.2. Kobalt-60-Bestrahlung (Ratte)

Nach Gamma-Strahlen (Ganzkörper-Bestrahlung mit 550-750 rad) nehmen α-Aminobuttersäure, Valin, Leucin und Isoleucin um 50% zu. Es gibt einen klaren Zusammenhang zwischen der Dosierung und Valin, der Gipfel der Aminosäurenzunahme wird am 7.Tag nach der Bestrahlung erreicht (Valle, Breuil und Pasquier, 1972).
Der Plasma-Spiegel der verzweigten Aminosäuren wird vor allem durch das Muskelgewebe kontrolliert - der Leber-Austausch ist gering. Die verzweigten Aminosäuren sind sonst vor allem bei Insulinmangel erhöht.

2.6.3.3. Weitere Aminosäure-Veränderungen

Bei Kälte-Exposition (Bell, Gardner, Manson und Thompson, 1974) (Tierversuch) erhöht sich die Bein-Aufnahme von Glucose und die -Abgabe von Laktat, die Gesamt-Aminosäuren werden etwas verringert. Die einzelnen Aminosäuren sind so gut wie nicht betroffen, auch die Bein-Aminosäurenaufnahme bleibt normal.
Beim unterkühlten Jungstier ist Glucose demnach ein bedeutender Energielieferant, die Aminosäuren spielen als Nachschub für die hepatische Gluconeogenese eine untergeordnete Rolle.

Auch durch Hypokinesie kommt es zu Abnahmen der freien Aminosäuren im Blut (Kurtse, Kobylyanskii, Lysenko und Tkachenko, 1975).

2.7. Erkrankungen spezieller Organe

2.7.1. Leber

2.7.1.1. Einleitung

Die Leber nimmt im Stoffwechsel eine einzigartige Stellung ein. Sie ist im Blutkreislauf zwischen Pfortader und Herz geschaltet und reguliert den Übergang von Nährstoffen, die aus dem Darm stammen, in den allgemeinen Kreislauf. Eine ausgedehnte Mahlzeit überschwemmt die Pfortader geradezu mit Abbauprodukten der verschiedenen Bestandteile. Die Konzentrationen im arteriellen Blut bleiben dagegen konstant.
Die Leber ist ein vorrangiges Entgiftungsorgan des menschlichen Körpers. Sie reguliert den Kohlehydrat-Stoffwechsel, insbesondere die Glykogenese, die Glykogenolyse und die Gluconeogenese (Umwandlungen über Laktat, Pyruvat und glucoplastische Aminosäuren in Glucose). Die Harnstoffbildung findet fast ausschließlich in der Leber statt. Auch Trans- und Desaminierungen vieler Aminosäuren laufen hier ab. Ein großer Teil der Plasmaeiweiße (Albumin, ein Teil der Globuline und die Apolipoproteine für den Lipidtransport) werden in der Leber synthetisiert, ebenso der größte Teil der Harnsäure.
Die Leber spielt eine Rolle bei allen pathophysiologischen Abläufen im Organismus. Alle, den Körper schädigenden Einflüsse wirken umgekehrt auch auf dieses Organ zurück.
Beeinträchtigungen und Erkrankungen der Leber spiegeln sich schnell in der Zusammensetzung des Blutes und damit auch in den Konzentrationen der einzelnen freien Aminosäuren wider.

2.7.1.2. Tierversuche

a) Portocavaler Shunt

Ein oft durchgeführter Versuch ist das operative Anlegen eines „Portocavalen Shunts". Dadurch wird die Leber aus dem normalen Blutkreislauf der Eingeweise ausgeschlossen; das venöse Blut des Darmes gelangt direkt in den allgemeinen Kreislauf.

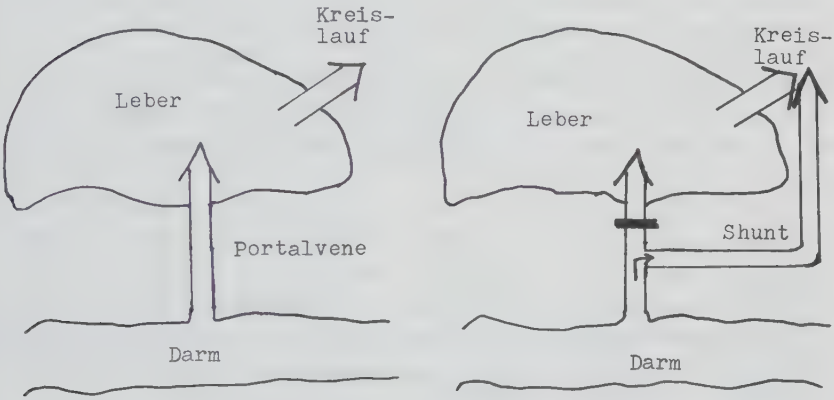

Abb. 13 Portocavaler Shunt (links normal, rechts Shunt)

Durch diesen „Kurzschluß" versucht man einen Zustand herbeizuführen, der einem echten Leberversagen sehr nahe kommt. Die Leber wird daran gehindert, ihrer eigentlichen Aufgabe nachzukommen, Das Organ selbst wird dabei dank seiner weiterhin intakten arteriellen Versorgung kaum in Mitleidenschaft gezogen, Untersuchungen nach dem Tode der Tiere zeigten nur eine Verkleinerung und mäßige Fettdurchsetzung der Leber (Agiurre, Yoshimura, Westman und Fischer, 1974).

Buxton, Stewart, Murray-Lyon, Curzon und Williams (1974) stellten bei Schweinen gleich nach dem Eingriff deutliche Erhöhungen der Plasma-Konzentrationen (Blut aus Arteria carotis) von Glycin, Alanin und Methionin fest. Phenylalanin und Tyrosin waren leicht (statistisch nicht signifikant) erhöht, die verzweigten Aminosäuren (Valin, Leucin und Isoleucin) hielten sich im Normbereich. Dieses Ergebnis ist nur begrenzt verwertbar, da die Portocavale Anastomose nur wenige Stunden bestand.

Hunde, die von Aguirre et al (1974) über mehrere Wochen beobachtet wurden, zeigten im Laufe der Zeit wesentlich ausgeprägtere Aminosäureverschiebungen. Es fiel vor allem auf, daß Phenylalanin und Tyrosin sehr stark erhöht waren (Plasma). Tryptophan tendierte nach oben, sonst waren alle Aminosäuren vermindert, am deutlichsten die verzweigten, außerdem Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Citrullin und Taurin.

Diese Ergebnisse stimmen mit den Arbeiten von James, Hodgman, Funovics, Yoshimura und Fischer (1976) an Ratten überein. Hier war allerdings Threonin die am stärksten reduzierte Plasma-Aminosäure.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Threonin	n	(-)	(-)	--	
Glycin	+	(+)	(-)		
Alanin	+	-	--		-
Methionin	+	(+)	(-)	n	
Isoleucin	n	-	--	-	-
Leucin	n	(+)	--	-	-
Valin	n	-	--	-	-
Phenylalanin	(+)	+++	+++	++	++
Tyrosin	(+)	+++	++	++	++
Tryptophan		++	+	n	(+)
Arginin	n	-	--		-
Asparaginsäure	n	-	--		-
Citrullin		-	--		-
Taurin		-	--		-
NH_3		+++			+

Tab. 35 Portocavaler Shunt
(1) = Schwein (Buxton et al, 1974)
(2) = Hund, nach 2 Wochen (Aguirre et al, 1974)
(3) = Hund, nach 12 Wochen (wie (2))
(4) = Ratte (James et al, 1976)
(5) = allgemeine Tendenz beim Shunt

Die Hunde zeigten am Ende der zweiten Woche Gewichtsverlust.

Vier von acht Tieren starben während der Versuchszeit, die restlichen lebten noch nach acht Monaten und zeigten einen Trend zur Normalisierung ihres Stoffwechsels, wahrscheinlich aufgrund von Kollateralkreisläufen. Bei einigen Hunden konnte man deutliche neurologische Ausfallserscheinungen erkennen (hepatische Encephalopathie).
Von den Blutplasma-Proteinen nahm vor allem das Albumin stark ab. Die Transaminasen waren erhöht, ebenso der Blutammoniak.

b) Dimethylnitrosamin (DMNA)-Vergiftung

Eine DMNA-Vergiftung führt beim Hund zu ganz anderen Erscheinungen als der Portocavale Shunt (Agiurre et al, 1974). Zwar treten ähnlich wie dort ein Gewichtsverlust, eine Albumin-Abnahme und ein Transaminasen-Anstieg auf, jedoch weist der wesentlich dramatischere Verlauf auf eine schwere Lebernekrose hin. Alle Hunde starben nach 18-30 Tagen an gastrointestinalen Blutungen bzw. Leberversagen. Neurologische Ausfallserscheinungen waren kein Bestandteil des vorherrschenden klinischen Bildes.

Im Spektrum der freien Plasma-Aminosäuren sind Erhöhungen fast aller Aminosäuren zu erkennen, vor allem auch sehr stark bei den verzweigten Aminosäuren, die beim Portokavalen Shunt deutlich verringert waren. Citrullin ist als einzige Aminosäure erniedrigt.

Thr	Ala	Met	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Trp	Arg	Asp	Cit	Tau	
(-)	-		-	-	-	++	++	(+)	-	-	-	-	(1)
+	+	+	+++	++	++	+++	+++	+	+	+++	-	++	(2)
++	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	++	-	-	--	++	(3)

Tab. 36
(1) = Portocavaler Shunt (siehe Tab. 35!)
(2) = DMNA-Vergiftung, Hund; nach 1 Woche (Agiurre et al, 1974)
(3) = wie (2), jedoch nach 3 Wochen

c) Zusammenfassung und Diskussion

Wie die Tierversuche zeigen, haben die chronische Lebererkrankung (= Portocavaler Shunt) und die akute hämorrhagische Nekrose (DMNA-Vergiftung), die beide das klinische Bild des Leberversagens herbeiführen, eine unterschiedliche Ätiologie.
Aus der Literatur ist bekannt, daß es noch andere Stoffwechselveränderungen gibt. Thioacetamid scheint den Harnstoffzyklus zu beeinflussen, CCl_4 dagegen stört den Metabolismus von Methionin, Threonin und Phenylalanin.
Wie der folgende Abschnitt zeigen wird, gleicht das Aminosäurespektrum der Shunt-Tiere dem des Menschen bei Leberversagen mehr als das der DMNA-Vergiftung. Das DMNA-Spektrum weist interessanterweise Parallelen zum letalen Schock und zu Diabetes beim Menschen auf.

Met	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Cit	Tau	
++	+++	+++	+++	+++	+++	--	++	DMNA nach 3 Wochen (Tab. 36!)
+++	+	++	+	+++	++	-	+++	letaler Schock (1)
n	++	++	++	n	n	(-)	n	Diabetes (2)

Tab. 37

(1) = La Brosse, Beech, McLaughlin, Mansberger, Keene und Cowley (1967)
(2) = Wahren, Felig, Cerasi und Luft (1972)

Auch beim schweren Schock ist Citrullin vermindert, die anderen Aminosäuren häufen sich außerordentlich stark an. Zumindest der Harnstoffzyklus (Ornithin ⟶ Citrullin) und die Phenylalanin-Hydroxylase (Phenylalanin ⟶ Tyrosin) sind gestört. Die leichte Ähnlichkeit mit dem Diabetes-Spektrum läßt an eine Schädigung der Langerhans'schen Inseln durch DMNA denken.

2.7.1.3. Virushepatitis

Die durch ein spezifisches Virus (A oder B) verursachte Leberentzündung führt zu einer Beeinträchtigung fast aller Leberfunktionen. Das Plasma-Bilirubin ist deutlich erhöht, die Leber bildet weniger Albumin, die ß-Globulin-Fraktion steigt an. Bestimmte Enzyme, die Transaminasen, die sehr aktiv am Aminosäurestoffwechsel beteiligt sind, können verstärkt im Plasma nachgewiesen

werden. Sie werden durch Schädigung der Leberzellen freigesetzt. Bei schwerstem Verlauf ist die Harnstoffbildung gestört und Ammoniak im Blut erhöht. Es kommt zu Krämpfen im Gehrirn.

Knauff, Seybold und Miller (1964) untersuchten 12 Fälle von akuter Hepatitis. Sie fanden erhöhte Aminosäurespiegel bei Phenylalanin, Tyrosin, Glutamin, Methionin und Serin. Glutaminsäure war vermindert. Die Veränderungen waren nicht sehr stark ausgeprägt. Man könnte vermuten, daß der Abbau der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin im Verlauf des Tyrosin-Katabolismus gestört ist, ebenso könnte der Methionin-Stoffwechsel beeinträchtigt sein. Die verzweigten Aminosäuren verhalten sich normal (im Gegensatz zu den Shunt-Tieren). Die starke Verminderung der Glutaminsäure und der Glutamin-Anstieg lassen an eine Hemmung der Reaktion Glutamin ⟶ Glutaminsäure denken.

Bei Hepatitis ist der Tyrosin/Valin-Quotient erhöht, der Glycin/Serin-Quotient verringert.

2.7.1.4. Alkoholische Hepatitis

Die alkoholische Hepatitis ist charakterisiert durch eine Erhöhung des Serum-Bilirubins und der Transaminasen (Ning, Lowenstein und Davidson, 1967). Die Leber ist verfettet und zeigt fokale Nekrosen. Der Tod tritt oft durch Leberversagen ein.
Die genaue Pathogenese ist unklar, sicher spielt die einseitige „Ernährung" bei der Entstehung dieser Krankheit eine Rolle. Die Kalorienzufuhr besteht fast ausschließlich aus zytotoxischem Alkohol, es entwickelt sich rasch ein Eiweißmangel. Die alkoholische Hepatitis geht häufig in eine progrediente Leberzirrhose über.
Ning et al (1967) untersuchten 24 Patienten mit alkoholischer Hepatitis. Von den einzelnen Aminosäuren war Glutaminsäure erhöht, die verzweigten Aminosäuren erniedrigt. Phenylalanin und Asparaginsäure waren bei einigen Patienten vermehrt, Ornithin vermindert (Serum). Die nichtessentiellen sind gegenüber den essentiellen Aminosäuren erhöht. Das Spektrum der alkoholischen Hepatitis läßt sich mit dem von Knauff et al (1964) beschriebenen

Virushepatitis-Spektrum überhaupt nicht vergleichen.

Die Aminosäure-Veränderungen bei alkoholischer Hepatitis ähnlen denen schwerster Proteinmangelzustände bei Kwashiorkor (Padilla, Sanchez, Umezawa, Swendseid, Prado und Sigala, 1971), wo die verzweigten Aminosäuren stark verringert sind. Außerdem gibt es gewisse Parallelen zu Infektionen des Magen-Darm-Traktes (siehe Tab. 38!). Backman, Hallberg und Kallner (1975) sahen vergleichbare Veränderungen nach Jejuno-Ilealen Shunt-Operationen, nach denen sicher die Resorption gestört ist. Interessant ist, daß alte Männer im Vergleich zu jungen Erwachsenen eine Glutaminsäure-Zunahme und die Tendenz zur Abnahme der verzweigten Aminosäuren zeigen, wie Bertolini, Santagostino, Barbiano und Belgioio-Belgioioso di Belgioios (1972) beschrieben und daraus schlossen, daß beim alten Mann altersbedingt wichtige Stoffwechselzyklen, an denen Glutaminsäure beteiligt ist, in ihrer Aktivität zurückgehen. Bei der Abnahme der verzweigten Aminosäuren werden hormonelle Faktoren diskutiert.

Iso	Leu	Val	Glu	Orn	
-	-	-	+	(-)	alkoholische Hepatitis
---	---	---	++	-	Kwashiorkor (Padilla et al, 1971)
-	-	--	+		Infektion - Kind (Nagdy, Refai, Khattab, (1974)
-	--	--	+		Infektion - Schwein (Isoun, Whitehair, Bergen, 1972)
-	-	-	+++	n	Jejuno-Ilealer Shunt (Backman et al, 1975)
-	-	-	+	-	Alter Mann (Bertolini et al, 1972)

Tab. 38

2.7.1.5. Lebercirrhose

Die Lebercirrhose entsteht durch chronische Schädigungen der Leber (Infektionen, Gifte, Nahrung usw.). Die Albumine im Plasma sind verringert, die Globuline, vor allem die γ-Globuline, vermehrt.

Knauff et al (1964) untersuchten 43 Patienten mit verschiedenen Schweregraden von Lebercirrhose. Man fand bei allen Leberpatienten erhöhte Phenylalanin-, Tyrosin- und Serin-Werte. Die einzel-

nen Cirrhosegrade unterschieden sich vor allem durch höhere Threonin-, Alanin-, Methionin-, Phenylalanin- und Tyrosin-Konzentrationen bei den schwereren Fällen.

Die Laennec's Cirrhose ist eine monolobuläre Leberzirrhose. Sieben Fälle wurden von Zinneman, Seal und Doe (1969) beschrieben. Die Patienten hatten die schwere Leber-Dekompensation überlebt und befanden sich im Präkoma. Sie hatten erhöhte Bilirubin- und Transaminase-Werte. Übereinstimmend mit Knauff et al (1964) schildert Zinneman deutliche Methionin- und Tyrosin-Erhöhungen, sowie eine Leucin-Verminderung, allerdings waren auch die verzweigten Aminosäuren und Glutamin erniedrigt.
Drei Patienten wurden einem Portocavalen Shunt unterzogen, die Aminosäure-Veränderungen waren ähnlich wie bei den Tieren, Asparaginsäure war beim Menschen allerdings nicht vermindert, sondern deutlich vermehrt.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Glutamin	(+)	+	(+)	-		-
Threonin	+	+	++	+	n	(+)
Serin	+	+	+	n	+	-
Alanin	+	n	++	-	n	-
Methionin	++	+	+++	++	++	+
Isoleucin	n	(-)	n	-	--	-
Leucin	-	-	-	-	-	--
Valin	n	(-)	n	-	--	--
Phenylalanin	+	+	+++	+	++	(+)
Tyrosin	+	++	+++	++	++	++
Histidin	-	n	n	-	+	-
Arginin	n	-	(-)	-	n	(+)
Taurin	n	n	+	--	-	+

Tab. 39

(1) Cirrhose Grad I, (2) Cirrhose Grad II, (3) Cirrhose Grad III (Knauf et al, 1964)

(4) Laennec's Cirrhose (Zinneman, 1969)

(5) Lebererkrankungen (Fischer, Yoshimura, Aguirre, James, Cummings, Abel und Deindorfer, 1974)

(6) Leberinsuffizienz (Ganda und Rudermann, 1976) (Vollblut)

Man muß sagen, daß die Kombination: Threonin, Methionin, Phenylalanin und Tyrosin erhöht, Leucin vermindert - ganz charakteristisch für Leberschäden, speziell für Cirrhose ist. Der Abbau der erhöhten Aminosäuren findet hauptsächlich in der Leber statt (Munro, Fernstrom und Wurtman, 1975), während die (eher verringerten) verzweigten Aminosäuren im Muskel abgebaut werden (Miller, 1962 und Elwyn, 1970).

Bei Lebererkrankungen ist der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient verringert (bei schwerer Cirrhose: 0,66, normal: 0,9-1,1, Hepatitis: 0,82, Portocavaler Shunt: 0,63). Der Alanin/Arginin-Quotient steigt mit dem Schweregrad der Cirrhose, liegt aber noch im Normbereich, auch der Tyrosin/Valin-Quotient steigt mit dem Schweregrad; er ist bei allen Lebererkrankungen deutlich erhöht.
Ein ähnlich niedriger Phenylalanin/Quotient ist sonst nur bei langem Fasten (4-6 Wochen)(Felig, Owen, Wahren und Cahill Jr., 1969) und Hyperammonämie(Palmer, Oberholzer und Levin, 1974) bekannt; der Tyrosin/Valin-Quotient ist auch bei langem Fasten leicht erhöht.
Bei Laennec's Cirrhose ist Cystin im Verhältnis zu Taurin sehr hoch konzentriert (3 x höher). Bei den von Knauff et al beschriebenen Cirrhosen nimmt Taurin im Verhältnis zu Cystin mit dem Schweregrad enorm zu, es erreicht schließlich fast den doppelten Wert. Taurin ist metabolisches Endprodukt der schwefelhaltigen Aminosäuren. Bei Laennec's Cirrhose könnte die Oxidation der schwefelhaltigen Aminosäuren zum Taurin beeinträchtigt sein. Untersuchungen bei chronischer Leberinsuffizienz (Ganda, 1976) ergaben erhöhte Taurin-Werte (Vollblut), dies kann mit dem hohen Taurin-Gehalt der Erythrocyten zusammenhängen.
Bei Cirrhose tritt immer ein Methionin-Stau auf, der Methionin-Stoffwechsel ist wahrscheinlich gestört. Ganda et al (1976) stellten fest, daß es keine Korrelation zwischen der NH_3-Konzentration und dem Grad einer eventuell auftretenden Encephalomalacie gibt. Sie vermuten bei Leber-Insuffizienz einen verringerten Protein-Katabolismus, vor allem des Muskels, vielleicht ist das auf die einseitige Nahrung zurückzuführen (ihre Patienten hatten eine Alkohol-Anamnese).

2.7.1.6. Hepatische Encephalopathie

Bei Leberstörungen häuft sich das im Darm durch Bakterien gebildete Ammoniak im Blut an. Früher nahm man an, daß es durch diese Vergiftung zum hepatischen Koma kommt. Das scheint überholt, weil man Patienten mit Hyperammonämie ohne anhaltenden EEG-Veränderungen fand (Castell, 1966). Heute nimmt man an, daß das hepatische Koma durch andere Stickstoffverbindungen, vor allem Amine, ausgelöst wird. Diese Verbindungen werden im Darm gebildet und durch die Leber aus dem Blut entfernt. Solche Amine könnten zu falschen Neurotransmittern werden (Phenyläthanolamin und Octopamin), die sich an die Stelle der adrenergen Transmitter Dopamin und Noradrenalin drängen könnten (Fischer und Baldessarini,1971). Munro et al (1975) meinten, daß das veränderte Plasma-Spektrum der Aminosäuren die Tryptophan-Aufnahme in das Gehirn begünstigt und dadurch den Serotonin-Spiegel erhöht, was zum hepatischen Coma beitragen würde. Die Tryptophan-Aufnahme des Gehirns wird von anderen Aminosäuren, vor allem den verzweigten, aber auch Tyrosin und Phenylalanin kompetitiv beeinflußt (Fernstrom und Wurtman, 1972). Eine Verminderung der verzweigten Aminosäuren müßte zu einer vermehrten Tryptophan-Aufnahme durch das Gehirn führen. Pardridge (1975) weist darauf hin, daß die Verminderung der verzweigten Aminosäuren durch die Erhöhung von Phenylalanin, Tyrosin und Methionin, die dasselbe Transportsystem benutzen, mehr als ausgeglichen wird. Er meint, der erhöhte Spiegel des Tryptophans im Gehirn sei eher auf die Erhöhung des freien Tryptophans im Blut zurückzuführen. Dieses nicht an Albumin gebundene Tryptophan ist bei Leber-Störungen deutlich vermehrt (Curzon, Kantamaneni, Winch, Rojas-Bueno, Murray-Lyon und Williams, 1973).
Eine weitere Erklärung von Munro et al war, daß der hohe Plasma-Spiegel des Phenylalanins die neuronale Tyrosin-3-Hydroxylase hemmen könnte und somit die Synthese der Neurotransmitter Dopamin und Noradrenalin verringerte (Wurtman, Mostafapour und Fernstrom, 1974).
Fischer et al (1974) meinen, daß das Überangebot an Methionin den ATP-Vorrat des Gehirns erschöpfen könnte (wird bei Abbau

verbraucht). Auch könnten die methylierten Amine, die extrem toxisch sind, durch die Synthese von S-Adenosylmethionin erhöht werden (Toxizität durch Spoerlein und Vanderwende, 1967 und Schweitzer, Friedhoff und Roll, 1969,beschrieben).
Biebuyck, Fischer, Dedrick et al (1975) fanden eine Abnahme der erregenden Neurotransmitter Glutaminsäure und Asparaginsäure (diese Funktion wird angenommen) im Gehirn bei hepatischer Encephalopathie.

2.7.1.7. Reye's Syndrom

Das Reye's Syndrom ist eine Krankheit, die Kinder befällt. Sie geht mit akuter Encephalopathie und fettiger Degeneration der Leber einher. Es geht immer eine Virus-Erkrankung voraus, die Encephalopathie führt in 24-48 Stunden zum Koma. Die Leber-Transaminasen sind erhöht (Reye, Morgan und Baral, 1963).
Die freien Plasma-Aminosäuren sind allgemein erhöht. Von den einzelnen Aminosäuren sind Glutamin, Alanin, α-Aminobuttersäure und Lysin immer vermehrt. Bei Kindern, die überlebten, waren die anderen Aminosäuren im Normbereich. Kinder, die an der Krankheit starben, zeigten bei fast allen Aminosäuren (außer Histidin und Arginin) Steigerungen zwischen 50 und weit über 100% im Vergleich zu den Überlebenden (Hilty, Romshe und Delamater, 1974). Bei allen Patienten war der Valin/Lysin-Quotient erniedrigt. Dies weist auf eine allgemein katabole Stoffwechsellage hin.
Ungewöhnlich deutlich erhöht war der enzündungsspezifische (von Isoun et al, 1972, charakterisiert) Alanin/Arginin-Quotient (normal: 2,9 - 5,2; bei Reye's Syndrom: 15 bzw. 28), vor allem beim letalen Krankheitsverlauf. Interessant ist die relative Phenylalanin-Abnahme (verglichen mit Tyrosin) bei Kindern, die nicht überlebten.
Das Aminosäurespektrum unterscheidet sich deutlich von den Spektren bei sonstigen Lebererkrankungen. Es zeigt gewisse Ähnlichkeiten zur Dimethylnitrosamin-Vergiftung beim Hund (Aguirre et al, 1974). Auch ein Vergleich mit letalem Schock, Polytrauma, Laktazidämie und Hyperammonämie bietet sich an (siehe Tab. 40!).
Eine intravenöse Alanin-Gabe erhöht α-Aminobuttersäure und Gluta-

minsäure.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Glutamin	+++	+++	++		+	+++	+	++
Alanin	+	+++	+++	+++	+++	++	+++	++
Arginin	n	n	-		-	-	n	+++
Lysin	+++	+++	++	+++	+++	+		++
Glutaminsäure	(+)	+++	++	(+)		+		-
Taurin	(+)	+++	+++	n	+++	+	+	
verzweigte AS	n	++	+	n	++	-	n	+++
Phenylalanin	n	+	+++	++	++	-		+++
α-Amino-buttersäure	+	+++	+++	+++	+++	+	+++	

Tab. 40

(1) = Reye's Syndrom, überlebt (Hilty et al, 1974)
(2) = wie (1), jedoch mit tödlichem Ausgang
(3) = letaler Schock (La Brosse et al, 1967)
(4) = Polytrauma (Levenson, Horward und Rosen, 1955)
(5) = Laktazidämie (Marliss, Aoki, Toews, Felig et al, 1972)
(6) = Hyperammonämie (Palmer, Oberholzer und Levin, 1974)
(7) = Alanin i.v. (Rossini, Aoki, Ganda, Soeldner und Cahill Jr. (1975)
(8) = DMNA-Vergiftung - Hund (Agiurre et al, 1974)

Moore (1974) meint, daß das Aminosäurespektrum vielleicht durch die auch hier (Reye's Syndrom) beobachtete Laktat- (und Pyruvat-) Anhäufung entstehen könnte, obwohl keine so ausgeprägte Azidose wie bei der beschriebenen Laktazidämie besteht. Bei der Laktazidämie ist der Laktat-Spiegel und der Laktat/Pyruvat-Quotient höher als beim Reye's Syndrom, der Alanin/Pyruvat-Quotient ist niedriger. Das könnte bedeuten, daß der Enstehungsmechanismus für die Laktazidämie beim Reye's Syndrom anders ist. Man nimmt an, daß die Aminosäuren aus dem Muskel und den verletzten Leber-Mitochondrien austreten, während bei der oben erwähnten Laktazidämie (Marliss et al, 1972) vielleicht eine geringere Aminosäure-Aufnahme durch die Leber infolge des erhöhten Laktat-Spiegels (Wechselwirkung) erfolgt.
Hilty et al (1974) vertritt die Ansicht, daß vielleicht wie bei Hyperammonämie die Ornithin-Transcarbamylase defekt ist.

Man könnte einwenden, daß beim OTP-Mangel doch einige Aminosäuren, vor allem auch die verzweigten, erniedrigt sind (OPT-Mangel nach Song Kang, Snodgrass und Gerald, 1973).

2.7.2. Blut

2.7.2.1. Leukämien

Leukämien sind Erkrankungen unbekannter Ätiologie, die durch eine unkontrollierte, abnorme, diffuse Proliferation weißer Blutzellen und ihrer Vorstufen mit Infiltration von Knochenmark und anderen Organen gekennzeichnet sind (Hayhoe, 1960). Meistens erscheinen unreife Zellen im peripheren Blut. Man kann die häufigsten Formen wie folgt einteilen:

Akute Leukämien:	Chronische Leukämien:
Myeloische (myeloblastische) L.	Myeloische L.
Lymphatische (lymphoblastische) L.	Lymphatische L.

a) Akute Leukämien

Bei der akuten Leukämie stehen Auswirkungen auf die normale Blutbildung im Vordergrund. Das Knochenmark wird durch unreife Formen oder Stammzellen hämatopoetischer Zellgruppen verdrängt. Die unreifen Leukozyten breiten sich in vielen Geweben aus. Wichtige Symptome sind: Anämien, hämorrhagische Diathese, Infektionen und Fieber. Die Krankheit endet rasch letal.
Es besteht oft eine Thrombopenie, die (absolute) Zahl der funktionsfähigen Granulozyten ist vermindert. Panmyeloblasten und Lymphoblasten überwuchern das Knochenmark und erscheinen im Blut (sie besitzen keine physiologischen Eigenschaften). Die Vergrößerungen von Milz und Lymphknoten sind unbedeutend.
Der verstärkte Zellumsatz führt oft (bei allen Leukämiearten) zu einem Anstieg der Harnsäure in Blut und Urin. Dies kann so akut einsetzen, daß es zu Gichtanfällen und Niereninsuffizienz kommt.

Es gibt wenig Anhaltspunkte für ein typisches Aminosäurespektrum bei akuter Leukämie.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Glutamin		-	-	-		-	(-)	(+)	
Threonin	-	(+)	-	(-)					-
Glycin	+	(-)	n	(-)	+			+	-
Alanin		n	-	n	-		+	(+)	n
Methionin			-	n					-
Cystin	(+)	++		(+)	+				+
Isoleucin		(-)	(-)	n			+x)	+x)	-
Leucin	+	n	(-)	n			+x)	+x)	-
Valin		n	n	n			+	+	-
Phenylalanin	+	+	(+)	(+)			+	+	n
Tyrosin	+	n	n	n		-		(+)	n
Prolin		n	-	n			(-)		-
Histidin	-	(+)	-	n					-
Tryptopahn	(+)		+++		+				
Arginin		n	(-)	(+)		(-)	(+)	(+)	-
Lysin	-	n	(-)	n		(-)		+	-
Glutaminsäure		++	n	++			(+)	+	+
Asparaginsäure		+++	+	++					n
Ornithin		(-)		(-)					-
Taurin		-		-		-		-	n

Tab. 41

x) bei (7) und (8) wurden Isoleucin und Leucin zusammen bestimmt

(1) = akute myeloische Leukämie (Loeper, Cottet und Debray, 1975)

(2) = akute Leukämie (Hoecker, Geisler, Stacher und Wiser, 1971)

(3) = akute Leukämie (Rudman, Vogler, Howard und Gerron, 1971)

(4) = chronische lymphatische Leukämie (Hoecker et al, 1971)

(5) = chronisch myeloische Leukämie (Loeper et al, 1975)

(6) = Leukozyten-Aminosäuren bei akuter Leukämie (Herbeuval, Frentz und Christophe-Herbeuval, 1969)

(7) = Lymphozyten-Aminosäuren bei lymphoiden chronischen Leukosen (Herbeuval et al, 1969)

(8) = Leukozyten-Aminosäuren bei chronisch myeloischen Leukosen (Herbeuval et al, 1969)

(9) = Plasma-Aminosäuren bei alten Männern (Bertolini et al, 1971)

Rudman et al (1971) unterteilten die akuten Leukämien in vier Gruppen, je nach Konzentration der Gesamt-Aminosäuren im Plasma (1 Gruppe im Normbereich, 3 Gruppen hypoaminoacidämisch). Bei den Patienten im Normbereich waren Tryptophan (und Asparaginsäure) erhöht. Erst bei einer Abnahme der Gesamt-Aminosäuren kommt es zu Verringerungen einzelner Aminosäuren. Nur Tryptophan bleibt deutlich erhöht. Die in Tab. 41 unter (3) angegebenen Veränderungen entsprechen einer leichten Hypoaminoacidämie (normal α-Amino-N: 5,9-7,5 mg/100 ml, bei (3) ca. 4,2-5,8).

Glutamin wird oft als vermindert beschrieben, bei Threonin, Alanin und Histidin berichten nur einige Autoren von einer Abnahme. Tryptophan, Asparaginsäure, Glutaminsäure und Phenylalanin nehmen eher zu - teilweise wird von recht deutlichen Anstiegen berichtet. Taurin wird nur von Hoecker et al (1971) bestimmt. Der Metabolismus der schwefelhaltigen Aminosäuren scheint beeinträchtigt. Der Cystin/Taurin-Quotient liegt bei 3,2 (normal: 0,6 bis 2,1).

b) Chronische Leukämien

Der Organbefall durch entartete Zellen bestimmt das Bild der chronischen Leukämien.
Die chronisch Myeloische Leukämie (CML) ist durch abnorme Proliferation granulozytärer Elemente des Blutes gekennzeichnet. Vor allem in Knochenmark, Milz, Leber und Blut sind die Leukozyten stark vermehrt. Es finden sich verstärkt unreife Formen (Metamyelozyten, Myelozyten, Promyelozyten und Myeloblasten), die auch im peripheren Blut erscheinen. Die Gesamtzahl der Leukozyten im Blut ist erhöht (15000-500000 und mehr). Wichtig für die Diagnose ist der Nachweis des Philadelphia-Chromosoms (Deletion oder Verlust des langen Armes des 21.Chromosoms).
Der Index der alkalischen Leukozytenphosphatase ist niedrig. Im Verlauf der Krankheit treten Thrombozytopenie und Anämie immer mehr in den Vordergrund.
Loeper et al (1975) bestimmten die Plasma-Aminosäuren bei CML. Es fand sich eine signifikante Verminderung des Alanins und deutliche Erhöhungen bei Glycin, Cystin und Tryptophan. Ähnliche Veränderungen wurden auch schon bei akuter Leukämie beschrieben.

Es wird die Vermutung geäußert, daß die Hypertryptophanämie Leukose-spezifisch sein könnte.

Bei der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) häufen sich die lymphozytären Elemente der Lymphknoten und des lymphatischen Gewebes an, das Knochenmark wird infiltriert, die normale Blutbildung verdrängt. Es kommt zu Anämie, Granulozytopenie und Thrombopenie. Leber und Milz sind mäßig vergrößert. Im peripheren Blut sind die Lymphozyten vermehrt (80-98% der Leukozyten), die Granulozyten relativ vermindert. Insgesamt ist die Leukozytenzahl erhöht (bis 600000). Im Spätstadium kommt es zu Hypogammaglobulinämie und Abwehrschwäche.
Hoecker et al (1971), die schon die Plasma-Aminosäuren von Patienten mit akuter Leukämie bestimmten, untersuchten auch das Aminosäurespektrum bei CLL. Threonin zeigt eher eine Verminderung. Glutaminsäure und Asparaginsäure sind auch hier erhöht, Taurin ist vermindert. Um Unterschiede zu der CML eindeutig feststellen zu können, wären weitere Bestimmungen notwendig. Obwohl auch bei CCL die Taurin-Konzentration verringert ist, scheint der Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren weniger beeinträchtigt zu sein als bei akuter Leukämie - der Cystin/Taurin-Quotient erreicht nur 2,3

c) Zusammenfassung

Insgesamt kann man sagen, daß bei Leukämien die Aminosäuren Glutaminsäure, Asparaginsäure, Tryptophan und in geringerem Ausmaß Phenylalanin und Cystin erhöht sind. Die Aminosäure-Konzentrationen der Leukozyten passen sich diesem Trend ungefähr an. Es ist bekannt, daß bestimmte Tumorzellen nicht fähig sind, Asparagin zu synthetisieren. Vielleicht ist die Asparaginsäure deswegen vermehrt. Therapeutisch wird versucht, leukämische Zellen durch Zufuhr von L-Asparaginase in ihrem Wachstum zu stören.
Glutamin, Alanin und Taurin sind bei Leukämie eher vermindert. Die Alanin-Konzentration der Leukozyten steigt allerdings an. Zu den Aminosäure-Konzentrationen der Leukozyten ist noch zu sagen:

In den Lymphozyten sind weniger Aminosäuren vorhanden als in den polymorphen Granulozyten.
Die Leukozyten (aus granulären Vorstufen) der myeloischen Leukämien zeigen bei vielen Aminosäuren Konzentrationserhöhungen.
Die unreifen Formen der Granulozyten und die Polynucleotide der myeloischen Leukosen enthalten mehr Aminosäuren als normale Polynucleotide.
Bei der akuten Leukämie ist die Anzahl der leukoblastären Elemente erhöht. Je mehr dies zutrifft, desto geringer sind die Aminosäuren konzentriert.
(Angaben aus Herbeuval et al, 1969)

Erwähnenswert ist die Tatsache, daß der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient bei Leukämien leicht ansteigt.

Die Konzentrationsveränderungen bei Leukämien betreffen durchaus wichtige Aminosäuren. Es ist klar, daß die Beeinträchtigungen durch eine dermaßen schwere Erkrankung auch die Aminosäuren tangieren. Dennoch muß man sagen, daß die Veränderungen wahrscheinlich unspezifischer Natur sind (Hoecker et al, 1971).
Hoecker meint auch, daß die Taurin-Verminderung kennzeichnend für Leukämien sei (= Störung des Metabolismus der schwefelhaltigen Aminosäuren). Eine Prednisolon-Therapie, sowie bestimmte Leberbeeinträchtigungen (Portocavaler Shunt und Laennec's Cirrhose) erhöhen ebenso den Cystin/Taurin-Quotienten, auch bei Niereninsuffizienz und dem McArdle's Syndrom kann man eine solche Erhöhung errechnen. Bei Leukämien werden viele Organe in Mitleidenschaft gezogen, die Taurin-Verminderung könnte auch dadurch erklärt werden.
Ansonsten gibt es Parallelen zwischen den Aminosäurespektren von Leukosen und denen von alten Männern (s.a. 2.1.2.5.!).

2.7.2.2. Anämien

Anämien sind Krankheiten, bei denen die Zahl der zirkulierenden Blutkörperchen oder der Hämoglobingehalt des Blutes vermindert

ist (Hämoglobin beim Mann unter 14 mg%, bei der Frau unter 12).

Hämolytische Anämien

Bei der hämolytischen Anämie ist die Lebensdauer der Erythrozyten verkürzt, das Knochenmark kommt mit der Neubildung nicht mehr nach.

a) Kongenitale Sphärozytose
Die Erythrozyten liegen als Kugelzellen vor. Als Ursache nimmt man eine Störung des Lipistoffwechsels der Erythrozytenmembran und des Phosphatstoffwechsels an. Die osmotische Widerstandsfähigkeit der Kugelzellen ist herabgesetzt. Der Durchtritt der Kugelzellen durch die Milz ist behindert, dadurch kommt es zu Splenomegalie, die Erythrozyten gehen leicht in der Milz zugrunde.

b) Nichtsphärozytäre kongenitale hämolytische Anämie
Hier konnten noch keine eindeutigen morphologischen oder biochemischen Veränderungen festgestellt werden.

c) Pyruvat-Kinase-Mangel (der Erythrozyten)
Der Mangel dieses Enzyms führt zu einer hämolytischen Anämie durch Störung der anaeroben Glykolyse.

Hyporegenerative, aplastische Anämien

Die primäre Störung liegt im Knochenmark, die Zellbildung reicht nicht aus. Nach der Definition ist die Erythropoese gestört. Im peripheren Blut finden sich weniger Retikulozyten.

a) Erworbene Formen (idiopathische Genese)

b) Kongenitale Formen
Die DIAMOND-BLACKFAN-Anämie ist eine Erkrankung des Kindes mit fehlender Regeneration (1-2‰ Retikulozyten) aufgrund einer herabgesetzten Erythroblastenbildung.
Die FANCONI-Anämie ist eine konstitutionelle infantile Panmyelopathie, sie tritt zwischen dem 4. und 7. Lebensjahr auf mit Panzytopenie, Pigmentanomalien, Skelettfehlbildungen und Minderwuchs. Alle blutbildenden Gewebe versagen!

c) Sideroblastische Anämie (sideroachrestische Anämie)

Die sideroblastische Anämie ist eine Eiseneinbaustörung des Hämoglobins. Der Anteil der Sideroblasten ist deutlich erhöht. Auch in Knochenmark, Leber und Milz lagert sich viel Eisen an. Die Erythrozyten sind hypochrom, oft wegen verminderter Zellbildung auch normochrom. Es gibt kongenitale Formen, die Krankheit kann auch im späteren Leben erworben sein.

2.7.2.3. Plasma-Aminosäuren bei Anämien

Die Plasma-Aminosäuren zeigen bei Anämien kaum konstante Veränderungen. Bei FANCONI-Anämie und aplastischer Anämie waren die Aminosäuren erhöht, allerdings standen die Patienten unter Anabolika- und Corticosteroid-Behandlung (Seip, Lindemann, Gjesdahl und Gjessing, 1975). Taurin war bei Sphärozytose und einem Fall von nicht-sphärozytärer Anämie verringert.
Die folgende Tabelle gibt jeweils Aminosäurespektren einzelner Patienten wieder. Bei Pyruvat-Kinase-Mangel und DIAMOND-BLACK-FAN-Anämie konnten keine Veränderungen der Plasma-Aminosäuren festgestellt werden. Nur deutliche Abweichungen werden in die Tabelle aufgenommen. Bei (2), (3) und (7) wurde jeweils ein weiterer Patient untersucht, es konnte kein Unterschied zum Normalspektrum festgestellt werden.

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
Glutamin			+			
Threonin			+	+	+	
Glycin		+	+			
Methionin			+		+	
Cystin			+			
Isoleucin			+		+	
Leucin			+		+	
Tryptophan			+		+	
Arginin			+		+	+
Lysin			+		+	
Ornithin			+			
Taurin -	-					

Tab. 42 Anämien

zu Tab. 42: (alle Angaben nach Seip et al, 1975)

(1) = Sphärozytose (Kind, 1/2 Jahr, männlich, Hb:6,1g/1ooml)

(2) = Nichtsphärozytäre hämolytische Anämie (Kind, 2 1/2 Jahre alt, männlich, Hb: 4,9 g/1ooml)

(3) = Kongenitale sideroblastische Anämie (Kind, 6 Jahre alt, weiblich, Hb: 7,3 g/1ooml)

(4) = Aplastische Anämie (Junge, 14 Jahre alt, Hb: 6,9 g/1ooml)

(5) = FANCONI-Anämie (Mädchen, 12 Jahre alt, Hb: 8,4 g/1ooml)

(6) = wie (5) -(Junge, 11 Jahre alt, Hb: 9 g/1ooml)

(7) = Familiäre hypochrome Anämie (Frau, 27 Jahre alt, Hb: 11,4 g/1ooml)

(6) stand unter Prednison- und Methandrostenol-Therapie,

(4) stand unter Prednison- und Methyltestosteron-Therapie.

Man sieht an der Tabelle deutlich, wie gering die Aminosäure-Veränderungen bei Anämien sind. Im Gegensatz zum Plasma zeigen die Erythrozyten schon eher deutliche Aminosäure-Abweichungen.

2.7.2.4. Erythrozyten-Aminosäuren

In den Erythrozyten kann kein Cystin, Methionin oder Tryptophan nachgewiesen werden. Asparaginsäure kommt hauptsächlich in Erythrozyten vor, Glutathion findet man nur in Erythrozyten (Seip, Lindemann, Gjesdahl und Gjessing, 1975). Die meisten anderen Aminosäuren sind im Plasma höher konzentriert als in den roten Blutkörperchen, nur Glutaminsäure und Ornithin sind in den Erythrozyten höher konzentriert. Glycin und Arginin zeigen keine Konzentrationsunterschiede. Die Differenzen bei vielen Aminosäuren zeigen, daß durch die Zellmembran ein aktiver Transport vorliegen muß.

2.7.2.5. Erythrozyten-Aminosäuren bei Anämien

Bei allen erfaßten Anämien war Glutaminsäure in den Erythrozyten erhöht, auch Glycin wies meistens einen deutlichen Anstieg auf. Insgesamt kann man sagen, daß die Aminosäuren mit den höchsten intrazellulären Konzentrationen (Asparaginsäure, Glutaminsäure,

Glycin, Asparagin und Ornithin) bei Anämie am deutlichsten (relativ) verändert sind.
Asparagin war bei hyporegenerativen Anämien eher erhöht als bei hämolytischen Formen. Asparaginsäure dagegen war bei vier Fällen von hyporgenerativen und einem Fall von hämolytischen Anämien verringert.
Die Aminosäure-Veränderungen sind nicht spezifisch für die Anämiearten, außer vielleicht bei der kongenitalen sideroblastischen Anämie, bei der Glycin und Glutaminsäure ausgesprochen hohe Erythrozyten-Spiegel aufwiesen (Seip et al, 1975).
Bei allen Messungen muß bedacht werden, daß die Erythrozyten wesentlich weniger Flüssigkeit enthalten (63%) als das Plasma (94,5%). Bei hypochromen Anämien nimmt mit der Abnahme des Hämoglobins der Wasser-Gehalt der Zelle zu.

Glycin wird sehr leicht von den roten Blutkörperchen aufgenommen, es steht dann im Austausch mit dem Glycin des Erythrozyten-Glutathions (Björesjo, 1965/1968). Retikulozyten enthalten mehr Glycin als Erythrozyten (Allen, 1960). Bei hämolytischen Anämien sind die unreifen Zellen vermehrt. Dies erklärt vielleicht den hohen Glycin- und Glutaminsäure-Gehalt der Erythrozyten bei dieser Anämieform.
Seip meint, daß hohe Glutamin- und Glycin-Spiegel der Erythrozyten vielleicht ein Zeichen der Anämie per se sind.
Man weiß, daß der Erythropoietin-Spiegel bei Anämien erhöht ist - ob dies die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen steigert, ist bis jetzt nicht bekannt.

2.7.2.6. Perniziosa (B_{12}-Mangel)

Vitamin B_{12} (Cobalamin) spielt eine wichtige Rolle im Stoffwechsel von C_1-Einheiten. Man kennt seine Funktion als Coenzym bei der Umwandlung des Methylmalonyl-CoA in die Succinylverbindungen. Auch bei der Methionin-Synthese und beim Lysin-Abbau wirkt es mit und steht in Beziehung zu dem Folsäuresystem (siehe auch Abb. 9 Seite 59!). Vitamin B_{12} wirkt auf die Synhese von DNS und beeinflußt dadurch die Zellteilung (Verzögerung führt

zu Riesenformen). Das Vitamin ist für die Myelinisierung der Markscheiden der Nervenfasern und den Ersatz von Schleimhautzellen erforderlich. Die Störung der Erythrozytenreifung bei B_{12}-Mangel ist wahrscheinlich durch eine Hemmung der Ribonucleotid-Reduktase bedingt. Bei B_{12}-Mangel häufen sich bestimmte Stoffwechselzwischenprodukte an - die Urinausscheidung von Methylmalonat ist deutlich erhöht.
Für die Resorption von Vitamin B_{12} ist der „intrinsic factor" erforderlich - ein Bestandteil des Magensaftes. Die Ursache von B_{12}-Mangel kann fehlende Bildung von intrinsic factor sein (selten infolge einer kongenitalen Störung) oder (Rarität) ungenügende orale Zufuhr (Vegetarier). Auch Resorptionsstörungen anderer Ursache können zur Perniziosa führen.
B_{12}-Mangel bedingt eine megalozytäre Anämie mit verminderter Anzahl von roten Blutkörperchen. Man beobachtet Hypoproteinämie, vor allem Hypalbuminämie.

Bei perniziöser Anämie gibt es nur einige geringfügige Aminosäureveränderungen (nicht statistisch signifikant).

Gln+Ser	Thr	Gly	Ala	Met	Cys	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Pro	His	Arg
(+)	n	n	(+)	(+)	(-)	(+)	n	n	n	(+)	(+)	(+)	n

Lys	Glu	Asp	Cit	Orn	Tau
n	(+)	n	n	(-)	(-)

Tab. 43 Perniziosa
(Stacher und Stoeckl, 1968)

Auffallend ist ein relativ niedriger Cystin/Taurin-Quotient (0,9 - Kontrollpersonen: 1,6). Auch nach Insulin-Injektionen und Lebercirrhose (und Epilepsie) ist dieser Quotient erniedrigt (allerdings stärker).

2.7.3. Gehirn

2.7.3.1. Der Aminosäurestoffwechsel des Gehirns

Die Aminosäuren üben im Hirnstoffwechsel vielfältige Funktionen aus. Einige Aminosäuren (Glutaminsäure, Asparaginsäure und Gly-

cin) sollen Neurotransmitter des Zentralnervensystems sein (Taurin hemmend) (Logan und Synder, 1971 / Davidson und Kaczmark, 1971). Andere Aminosäuren sind Vorstufen von zentral wirksamen Substanzen - Glutaminsäure von γ-Aminobuttersäure, Tyrosin von den Katecholaminen, Tryptophan von Serotonin und Histidin von Histamin.

Es gilt als sicher, daß zwischen Blut und Gehirn ein Austausch freier Aminosäuren stattfindet (Hoyer, 1970). Der Anteil dieses Austausches am Gesamt-Stoffwechsel spielt jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Der bei weitem wichtigste Energielieferant des Gehirns ist Glucose.

Nach Barkulis, Geiger, Kawakita und Aguilar (1960) werden 70% der vom Gehirn aufgenommenen Glucose zunächst in Aminosäuren überführt, 30% werden direkt zu CO_2 veratmet. Im Vordergrund der 70% Glucose, die aus den im Citratzyklus gebildeten Ketosäuren zu Aminosäuren transaminiert werden, steht die Umwandlung von α-Ketoglutarat in Glutaminsäure. Glutaminsäure wird zu γ-Aminobuttersäure decarboxyliert (wichtiger negativer Überträgerstoff). Weiterer Verlauf dieses „GABA-(γ-Aminobuttersäure)-Shunts" siehe Abb. 14!

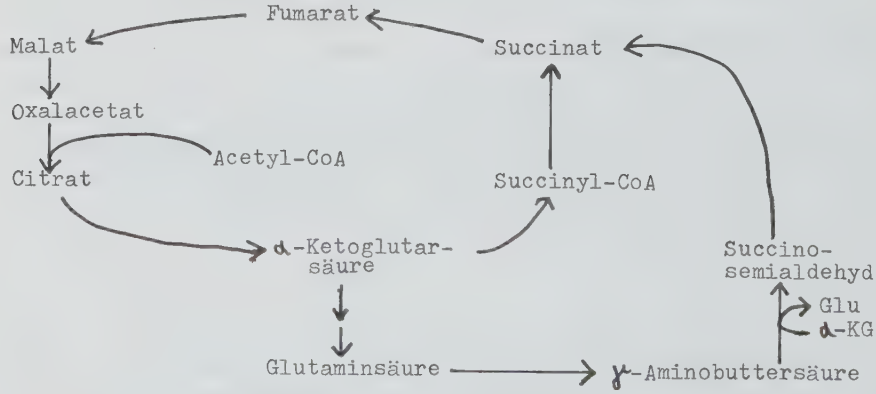

Abb. 14 Der GABA-(γ-Aminobuttersäure)-Shunt

Der Aminosäurepool des Gehirns besteht hauptsächlich aus Glutaminsäure, wobei der größte Teil inaktiv ist (Berl, Takagaki, Clarke und Waelsch, 1962).

Die Konzentrationen der freien Aminosäuren im Gehirn liegen etwa 20mal höher als die der freien Aminosäuren im Liquor cerebrospinalis und im Blut (Barkulis et al, 1960).
Am deutlichsten ist die cerebrale arteriovenöse Differenz bei den glucoplastischen Aminosäuren.

2.7.3.2. Epilepsie

Durch pathologische Bedingungen (Energiemangel, Elektrolytstörungen, gesteigerte Konzentrationen erregender, Mangel an hemmenden Transmittersubstanzen, überschießende periphere Stimulierung, mangelnde Inhibition durch Interneurone) können Neuronen „epileptisch" werden, das heißt, das labile Membranpotential neigt zu Spontanentladungen (500-1000 Aktionspotentiale/Sekunde). Eine Gruppe von epileptischen Neuronen bildet einen „Fokus", einen hyperaktiven Zellverband, der sich gleichzeitig entladen kann. Die epileptische Aktivität kann sich über alle Strukturen des Zentralnervensystems ausbreiten.
Man spricht bei der Epilepsie von einer allgemeinen vererblichen Prädisposition (additive Wirkung mehrerer Gene).

Insgesamt sind die freien Serum-Aminosäuren bei Epilepsie vermindert. Die einzelnen Aminosäuren bei Epileptikern wurden von Monaco, Mutani, Durelli und Delsedime (1975) sowie Plum (1975) bestimmt. Monaco et al fanden eine deutliche Zunahme von Taurin, während viele andere Aminosäuren verringert waren. Bei Plum ist nur Arginin signifikant verändert (vermindert). Vielleicht spielen hier Medikamente eine Rolle. Monaco weist allerdings darauf hin, daß die Aminosäureveränderungen anscheinend unter den verschiedensten antikonvulsiven Mitteln (mit abweichender metabolischer Wirkung) ähnlich sind.
Dickinson und Hamilton (1966) verglichen die Aminosäuren-Konzentrationen von Liquor cerebrospinalis und Serum bei Epilepsie. Taurin und Glutaminsäure sind im Serum höher konzentriert, der Glutaminspiegel ist im Liquor cerebrospinalis höher. Eine niedrige Glutaminsäure-Konzentration im Liquor wurde auch von Mutani, Monaco, Durelli und Delsedime (1974) festgestellt.

Monaco (1975) schreibt dem Liquor cerebrospinalis eine Art „kompensatorische" Funktion zwischen Gehirn und Blut zu. Die Konzentrationserhöhungen einzelner Aminosäuren im Liquor bedeuten, daß diese Aminosäuren weniger vom Gehirn gebraucht werden, bei Verringerungen ist es umgekehrt.
Über Taurin liegen ausführliche Literaturen vor. Monaco zitiert Kaczmarek und Adey (1974), die bei Katzen während epileptischer Anfälle eine erhöhte Taurin-Abgabe durch das Gehirn beobachteten. Auch sonst ist Taurin in epileptischen Gehirnen verringert (bei Mensch und Tier). Taurin-Applikation wirkt antikonvulsiv.
Taurin kompetiert mit Leucin um die Aufnahme in das Gehirn (Roberts und Morelos, 1965). Eine erhöhte Serum-Konzentration müßte die Aufnahme in das Gehirn fördern (Monaco et al, 1975).
Monaco meint nun (aufgrund von 10 untersuchten Patienten), daß der von ihm festgestellte Serum-Taurin-Spiegel vielleicht ein kompensatorischer metabolischer Mechanismus sei, um das Aminosäuren-Ungleichgewicht im epileptischen Gehrirn auszugleichen.
Bei Plum, der 60 (!) Patienten untersuchte, ist der Taurin-Spiegel nicht erhöht.

Auffallend ist, daß das Epilepsie-bedingte Aminosäurespektrum von Monaco et al fast identisch mit den Veränderungen (Plasma) nach einer Insulin-Injektion ist, nach der der Taurin-Spiegel auch deutlich erhöht ist. Eindrucksvoll unterstreicht dies der Taurin/Cystin-Quotient: Normalwert = 0,6 - 2,1, nach Insulin-Injektion = 0,39, bei Epilepsie = 0,15 (Monaco et al) bzw. 0,9 (Plum). Bekannt ist, daß das Insulinkoma ein ätiologischer Faktor (u.a.) des epileptischen Anfalles ist. Man könnte aus den Aminosäureveränderungen, die Monaco et al feststellten (nicht aus denen von Plum), einen Zusammenhang zwischen dem Blut-Insulin-Spiegel und Epilepsie herauslesen.

Der Tyrosin/Valin-Quotient verhält sich bei den Epilepsie-Patienten von Monaco et al und der Insulininjektion entgegengesetzt (Insulin: Anstieg, Epilepsie: Senkung). Hier zeigt Diabetes (!) gleiches Verhalten wie Epilepsie.

Da die Untersuchung von Plum (1975) weit mehr Patienten umfaßt,

muß man ihr mehr Gewicht beimessen. Hier sind keinerlei auffällige Veränderungen von Aminosäure-Quotienten zu beobachten. Das Aminosäurespektrum ist so gut wie unverändert.

Asn	Gln	Thr	Ser	Ala	Met	Cys	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Pro	Trp	Arg	Glu
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(-)	(-)
		n	n	n	n	(+)	(-)	n	n	n	n	n	n	-	(-)
		-		-	-	-		-	-	-	-			-	n

Asp	Orn	Tau	Cit	d-AB
(-)	-	+++	-	-
n		n		
+	-	+++		

(1) = Epilepsie (Monaco et al, 1975)
(2) = Epilepsie (Plum, 1975)
(3) = Insulin i.v. (Zimmermann-Telschow et al, 1969)

Tab. 44 (3) ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet

Die Patienten von Plum scheiden mehr Arginin, Isoleucin, Methionin, Serin, Tryptophan, Valin und Taurin im Urin aus (das sind Aminosäuren, die außer Taurin im Serum der Patienten von Monaco et al verringert sind). Die Arginin-Clearence ist erhöht.

Ganz allgemein kann man sagen, daß bei Epilepsie Arginin verringert ist. Einige Aminosäuren werden vermehrt ausgeschieden, was zu Konzentrationsverminderungen dieser Aminosäuren führen kann. Taurin kann signifikant erhöht sein, scheint aber nach den umfangreichen Untersuchungen von Plum eher Normalwerte anzunehmen. Der Cystin/Taurin-Quotient liegt im Schnitt im unteren Normbereich, er kann aber auch extrem niedrige Werte annehmen.

Leider geben die vorliegenden Arbeiten keine Einzelheiten der untersuchten Fälle preis. Es ist so nicht möglich, die Schwere der Krankheit oder die Wirkungen von applizierten Medikamenten detailiert in die Überlegungen einzubeziehen.

2.7.3.3. Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit

Diese Krankheit ist die juvenile Form der amaurotischen Idiotie. Die amaurotische Idiotie ist eine zu den Poliodystrophien gehörende rezessiv erbliche Lipidose.

Lipidosen sind Erkrankungen mit Enzymdfekten im Stoffwechsel der Lipide. Die nicht abgebauten Stoffwechselzwischenprodukte werden in Leber, Milz und auch Zentralnervensystem abgelagert.
Die SPIELMEYER-VOGT-BATTEN Krankheit tritt im 5. bis 12. Lebensjahr auf. Die Patienten haben Pigmentveränderungen an der Retina (Retinitis pigmentosa) und umfangreiche Degenerationen der Macula. Es treten extrapyramidale und zerebral-ataktische Syndrome sowie epileptische Anfälle auf.

Ser	Gly	Cys	Iso	Leu	Val	Tyr	His	Trp	Arg	Lys	Glu	Ala	
-	-	(-)	(-)	-	-	(+)	-	-	-	(-)	(-)	(-)	(1)
-	(-)	-	-	-	-	-		-	(-)		(-)	-	(2)
n	n	(+)	n	(-)	n	n	n	n	-	n	(-)	n	(3)

Tab. 45
(1) = Spielmeyer-Vogt-Batten Krankheit (Plum, 1975)
(2) = Epilepsie (Monaco et al, 1975)
(3) = Epilepsie (Plum, 1975)

Obwohl bei der Spielmeyer-Vogt-Batten Krankheit im Aminosäurespektrum gewisse Parallelen zu Epilepsie zu bemerken sind, zeigen die Urin-Aminosäuren entgegengesetztes Verhalten. Die Ausscheidungen von Alanin, Cystin, Glycin, Serin, Threonin und Tyrosin sind vermindert (bei Epilepsie ist die Aminosäureausscheidung eher erhöht). Die Clearence von Leucin, Histidin, Methionin und Tryptophan ist erhöht, die von Alanin vermindert (Plum, 1975).

Auffallend ist der erhöhte Tyrosin/Valin-Quotient wie bei Enzymstörungen des Harnstoffzyklus, Prednisolon-Therapie, sämtlichen schweren Leberschäden, Plasmozytom und Schock. Man sollte dabei nicht vergessen, daß Lipidosen verschiedene Organe befallen können.

Aus den Aminosäure-Veränderungen kann man keinen eindeutigen metabolischen Defekt, der den Aminosäure-Metabolismus direkt betrifft, ersehen.

2.7.3.4. Multiple Sklerose

Die Multiple Sklerose ist durch disseminierte Entmarkungsherde gekennzeichnet. Die Ursache ist unbekannt. Man nimmt an, daß eine primäre Noxe einen Autoimmunisierungsprozeß in Gang setzt. Kisser (1974) stellte fest, daß bei Multipler Sklerose der Tyrosin/Phenylalanin-Quotient erniedrigt ist (normal: 1,05, Multiple Sklerose: 0,91) und schließt daraus, daß der Stoffwechsel der aromatischen Aminosäuren gestört sei.
Anmerkung:
Dieser Quotient ist vor allem erniedrigt bei (eigene Berechnung):
Schweren Lebererkrankungen (0,6-0,7)
Hyperammonämie (0,7)
langem Fasten (0,7)

Die von Kisser festgestellte Erniedrigung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten (nach seiner Berechnung statistisch signifikant) gibt eventuell einen Hinweis auf einen Tyrosin-Stau, man kann allerdings aus vielen Publikationen schon bei Normalpersonen einen Quotienten um 0,9,z.T. sogar noch etwas niedriger, errechnen.

2.7.3.5. Chorea Huntington

Die CHOREA HUNTINGTON ist eine erbliche Erkrankung des extrapyramidalen motorischen Systems. Das klinische Bild beinhaltet Hyperkinesen vom raschen Typ und Hypotonie. Es kommt zu psychischen Veränderungen. Das Neostriatum zeigt einen ausgeprägten Zellverlust, bis zu 90% der Neuronen im Nucleus caudatus gehen unter. Die Konzentrationen zentral wirksamer Substanzen (Dopamin, Homovanillinsäure und Serotonin) sind im Verhältnis zu den noch vorhandenen Striatumzellen deutlich erhöht.
Die wichtigsten Überträgersubstanzen des extrapyramidalen Systems sind Acetylcholin und Dopamin.

Die Plasma-Aminosäuren bei Chorea Huntington wurden von Perry, Diamond, Hansen und Stedman (1969) bestimmt. Verglichen mit Normalspektren waren die Konzentrationen von 12 Aminosäuren signifikant vermindert (Prolin, Alanin, Valin, Isoleucin, Leucin, Tyrosin, Threonin, α-Aminobuttersäure, Methionin, Phenylalanin, Tryptophan und Histidin). Verglichen mit Schizophrenie-Patienten

(Perry et al, 1969) sind nur noch 6 Aminosäuren vermindert (Prolin, Alanin, Tyrosin und die verzweigten Aminosäuren). Perry meint, vielleicht gäbe es (unbekannte) Faktoren, die an beiden Erkrankungen mitwirken.
ϵ-N-Methyllysin ist im Plasma von Chorea Huntington- und Schizophrenie-Patienten vermehrt.

In der cerebrospinalen Flüssigkeit spiegeln sich - abgeschwächt - die Plasma-Verhältnisse. Vier der im Plasma verminderten Aminosäuren sind auch hier geringer konzentriert (Alanin, Valin, Leucin und Tyrosin). Dazu kommt eine Verringerung der α-Aminobuttersäure.

Zusammenfassend kann man sagen, daß bei Chorea Huntington vor allem die verzweigten Aminosäuren, Prolin, Alanin und Tyrosin im Plasma verringert sind. Man muß dabei beachten, daß nur 6 der von Perry et al (1969) untersuchten Patienten keine Medikamente einnahmen. 13 bekamen vor allem Phenothiazin-Tranquillizer (wie bei Schizophrenie). Perry meint, daß die Aminosäure-Veränderungen eher sekundäre Begleiterscheinungen der Erkrankung sind. Er sieht in einem niedrigen Alanin/Glycin-Quotienten ein Charakteristikum der Chorea Huntington.

Meine eigenen Berechnungen von Aminosäure-Quotienten weisen eher darauf hin, daß dieser Quotient für eine solche Aussage weniger brauchbar ist. Der Wert für die Chorea Huntington liegt durchaus im Normalbereich (Chorea Huntington: ca. 1,03, Normalbereich: 0,86-2,0). Auffälliger ist, meine ich, die Erhöhung des Glycin/Valin-Quotienten (wie bei Protein-Mangel, Prednisolon-Therapie, Nierenversagen und Plasmozytom) auf 1,4 (normal: 0,9-1,2).

Das Aminosäurespektrum zeigt sonst gewisse Parallelen zu Unterernährung (2.5.1.!), allerdings ist bei diesen Mangelzuständen Glycin immer erhöht (bei Chorea Huntington nicht). Eine allgemeine Verringerung vieler Aminosäuren findet sich auch nach Infektionen und sowohl nach Insulin- als auch Glucagon-Applikationen.

2.7.3.6. Schizophrenie

Die Schizophrenie ist eine schwere organische Störung ohne eindeutig bewiesene organische Ursache.

Viele Autoren beschreiben eine Störung des Indol-Metabolismus, vor allem des 5-Hydroxytryptamins (5-HT) und seiner Metaboliten. Verstärkt wird diese Hypothese durch die Tatsache, daß orale Tryptophangabe in Kombination mit einem Monoamin-Oxidase-Inhibitor einige der Symptome der Schizophrenie verschlimmert und auch bei nichtpsychotischen Patienten zu zentralnervösen Erscheinungen führt (Alexander, Curtis, Sprince und Crosley, Jr., 1963). Es gibt einen Zusammenhang zwischen dem Gehirn-5-HT und dem Plasma-Tryptophan (Fernstrom und Wurtman, 1971). Andere Aminosäuren konkurrieren mit Tryptophan um die Aufnahme ins Gehirn (verzweigte Aminosäuren, Phenylalanin und Tyrosin) (Fernstrom und Wurtman, 1972).
Tryptophan ist die einzige Aminosäure, die zu einem großen Teil an Plasma-Proteine gebunden ist. Der Anteil des freien Tryptophans (11-33%) korreliert am besten mit den Veränderungen des Gehirn-Tryptophans.

Der Plasma-Tryptophan-Spiegel (sowohl gebundenes als auch freies Tryptophan) zeigt bei Schizophrenen keine Abweichungen, allerdings scheinen die Werte weniger stabil zu sein (Perry et al, 1969 / Domino und Krause, 1974). Bei oraler Tryptophan-Belastung haben Schizophrene nach zwei und vier Stunden geringere Tryptophan-Spiegel (freies und gebundenes Tryptophan) als Kontrollpersonen (Domino und Krause, 1974). Allerdings hatten diese Patienten Monate vorher schon Tryptophan bekommen, vielleicht ist die Tryptophan-Oxygenase dadurch leichter reaktivierbar.
Eine kurzfristige Tryptophan-Belastung scheint das Gehirn wenig zu beeinträchtigen (Greenwood, Friedel, Bond, Curzon und Lader, 1974).

Asn	Thr	Ser	Ala	Met	Tyr	His	Glu	Orn	Tau	d-AB
-	-	-	-	-	-	-	++	+	+	-

Tab. 46 Schizophrenie (Perry et al, 1969)
Die Tabelle ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet.

Auffallend an Tab. 46 ist nur der erhöhte Glutaminsäure-Spiegel.

Bei Schizophrenie läßt sich ein erhöhter Glycin/Serin-Quotient errechnen (normal: 1,4-2,4; bei Schizophrenie: 2,7). Dieser Quotient ist auch bei langem Fasten (nicht bei Kwashiorkor), Laennec's Cirrhose, Vit. B_6-Mangel und Epilepsie erhöht.

2.7.3.7. Endogene Depression

Die endogene Depression ist eine organisch bedingte Krankheit. Sie kann im Rahmen der manisch-depressiven Erkrankung auftreten. Symptome sind: Trägheit, Stumpfheit, Denk- und Willenshemmung, Insuffizienzgefühle, Schlafstörungen, Obstipation, Libidoverlust, Inappetenz. Selbstmordversuche und Selbstverstümmelungen sind häufig.
Wurtman und Chou (1967) untersuchten den Tagesrhythmus des Tyrosins. Der höchste Tyrosin-Spiegel liegt bei Normalpersonen um 12 Uhr (geringste Aktivität der Tyrosin-Transaminase in der Leber), der tiefste um 24 Uhr (höchste Enzym-Aktivität). Bei Depressiven ist dieser Tagesrhythmus um zwölf Stunden verschoben. Man mißt morgens signifikant niedrigere Werte im Vergleich zu Normalpersonen, abends gleichen sich die Werte an (Birkmayer und Linauer, 1970). Allerdings liegen die höchsten Tyrosin-Werte bei Depressiven immer noch unter den niedrigsten bei Normalpersonen - der Tyrosin-Spiegel ist allgemein verringert, die Tyrosin-Transaminase-Aktivität ist nicht nur zeitlich verschoben, sondern auch ständig gesteigert. Nach Crammer et al (1976) ist bei manisch-depressiven Patienten in der depressiven Phase auch die Körpertemperatur desynchronisiert, statt des normalen Temperaturanstieges kommt es zu einem Abfall im Laufe des Vormittags.
Birkmayer (1966) und Shaw, Camps und Eccleston (1967) berichten von einem erniedrigten Gehalt an Noradrenalin und Serotonin im Hirnstamm depressiver Patienten; eine Störung des Synthesewegs aus Tyrosin bzw. Tryptophan scheint nicht vorzuliegen.
Bei Depression ist die Aktivität der Tryptophan-Pyrrolase herabgesetzt, erkennbar an der verringerten Kynurenin-Ausscheidung. Auch hier ist die zeitliche Enzymaktivität verschoben (Birk-

mayer et al, 1970).

Wurtman und Chou (1967) berichten von einer Lichtabhängigkeit der Tyrosin-Transaminaseaktivität (auch bei adrenaloektomierten und hypophysektomierten Ratten). An eine Regelung durch das Zentralnervensystem muß gedacht werden.

Von Birkmayer et al (1970) stammt die These, daß „ein Zentrum im Zwischenhirn, das die Enzymaktivität der Leber anregt, durch Lichtimpulse induziert wird; durch einen Rückkoppelungsmechanismus werden die für die emotionale Aktivität notwendigen biogenen Amine gebildet".

Auch Cortisol induziert die Enzymaktivität der Tyrosin-Transaminase und der Tryptophan-Pyrrolase (Birkmayer et al, 1970). Die Cortisol-Sekretion ist bei Depression erhöht. Ein funktioneller Defekt im Zwischenhirn könnte für die überschießende und zeitlich verschobene Enzymaktivität verantwortlich sein. Die Nebenniere versucht dies nach Birkmayer et al lediglich zu kompensieren.

2.7.4. Magen/Darm

2.7.4.1. Magengeschwür, Zwölffingerdarmgeschwür, chronische Gastritis, Magenkarzinom

Ein Ulcus ist eine multifaktoriell bedingte Schleimhautnekrose im oberen Gastro-Intestinaltrakt. Die angrenzenden Gewebeschichten sind entzündlich infiltriert. Ulcera entstehen dadurch, daß der Schutzmechanismus der Schleimhaut nicht mehr gegen die aggressive Wirkung des Magensaftes ausreicht. Das Magengeschwür geht oft mit einer chronisch-atrophischen Gastritis einher. 2/3 der Patienten mit einem Ulcus duodeni haben eine gesteigerte Säurebildung (Hyperchlorhydrie). Ursache kann ein gesteigerter Vagotonus sein (psychische Belastung!). Komplikationen des Ulcus sind Blutungen und Perforationen.

Die Gastritis ist eine Entzündung der Magenschleimhaut. Bei der chronischen Gastritis wird die gesamte Schleimhaut allmählich entzündlich infiltriert. Die sekretorisch aktiven Drüsen werden in Mitleidenschaft gezogen, die Sekretion geht zurück. Die Schleimhaut wird atrophisch. Die Krankheit ist im Alter wesentlich häufiger. Auch bei Diabetes mellitus ist sie nicht selten.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
Threonin	-		n			-
Serin	-		-			(-)
Glycin	-		-			n
Alanin	-	-	-			-
Methionin	-		-	-		-
Cystin	-		-		+	-
Isoleucin	-		n			n
Leucin	-		-			-
Valin	-	-	-	-		-
Phenylalanin	-		-		-	n
Tyrosin	-		-		-	n
Histidin	+		+			
Tryptophan	+		+			n
Arginin	-		-	-	+	
Lysin	-		-		+	
Glutaminsäure	-		-		+	n
Asparaginsäure	-		n		+	
Citrullin		+				

Tab. 47

(1) Magenkarzinom (Fukui, 1969), Technicon Amino Acid Autoanalyser - Serum

(2) Magenkarzinom (Szczepaniah, 1972), Papier-Chromatographie - (Serum

(3) Magengeschwür (wie 1)

(4) Ulcus duodeni (wie 2)

(5) Gastritis (Voronova, 1970) Papier-Chromatographie - Serum

(6) Tendenz der Aminosäuren bei schweren Karzinom-Fällen im Vergleich zu leichten Fällen (nach Fukui, 1969)

Die Aminosäureuntersuchungen stammen überwiegend aus Japan, Polen und der UdSSR. Teilweise wurde noch mit Papierchromatographie ge-

arbeitet.
In der Veröffentlichung von Fukui (1969) stecken einige Widersprüche. Schon bei Normalspektren kommt er zu anderen Ergebnissen als europäische und amerikanische Autoren (z.B. bei geschlechtsspezifischen Aminosäurespektren). Ob hier geographische oder rassische Faktoren eine Rolle spielen, müßte noch geklärt werden.

Man kann sagen, daß die Veränderungen bei Magenkarzinom und Magengeschwür ähnlich sind; beim Karzinom sind sie ausgeprägter. Auch das Ulcus duodeni kann man hier einordnen. Die Abnahmen folgender Aminosäuren korrelieren mit der Schwere des Magenkarzinoms (s.a. Tab. 47!): Threonin, Alanin, Methionin, Cystin, Leucin und Valin.

Auffallend ist der hohe Alanin/Arginin-Quotient beim Magengeschwür (wie bei Proteinmangel, Lebererkrankungen und vor allem im Schock) und der niedrige Glycin/Serin-Quotient beim Magenkarzinom (der auch durch orale Kontrazeptiva, Übergewicht, Duchenne Dystrophie, Operationen am offenen Herzen und Hepatitis gesenkt wird).

Voronova (1970) untersuchte das Serum-Aminosäurespektrum von 51 Gastritis-Patienten (Papier-Chromatographie). Die Veränderungen weichen etwas von den Spektren bei Magenkrebs und Ulcus ab. Leider kann man aus den zur Verfügung stehenden Angaben keine Aminosäure-Quotienten errechnen.

2.7.4.2. Enteritiden

Der einfachen Enteritis geht meist eine Schädigung der Darmwand durch toxische Substanzen voraus. Dadurch wird die normale Darmbesiedlung gestört und die Verdauungstätigkeit beeinträchtigt. Die Resorption ist vermindert, das Aminosäurenangebot geht zurück, es kommt zu Hypalbuminämie. Beim Kleinkind kann eine Enteritis schwere Folgen haben (toxische Leberverfettung, Abzehrung, Austrocknung).

Das Aminosäurespektrum bei Enteritiden wurde von Al-Nagdy, Refai

und Khattab (1974) (infantile Gastroenteritis) und Yap, Hafkenscheid, van Tongeren und Trijbels (1974) (vermehrtes Bakterienwachstum im Dünndarm) untersucht. Vor allem die verzweigten Aminosäuren sind vermindert, während andere Aminosäuren (Glutaminsäure, Asparaginsäure und Serin) eher erhöht sind.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
Threonin	-	-	(+)	--	-	-	n	n
Serin	(+)	+		-	++	n	+	n
Glycin	n	(+)		--	++	++	++	+
Alanin	n	(-)		-	-	-	+	+
Methionin	n	-	(-)	n		--	-	-
Cystin					--	--	-	n
Isoleucin	(-)	--	(-)	-	--	-	-	-
Leucin	-	-	-	-	--	--	-	-
Valin	-	--	-	--	--	-	-	-
Phenylalanin			n	-	-	n	-	n
Tyrosin	n	n		--	--	n	-	n
Histidin	(-)	(-)		-	+	-	n	n
Arginin				--	--	--	-	n
Lysin			-	-	n	n	-	-
Glutaminsäure	(+)	+		+	++	+	+	+++
Asparaginsäure	(+)	+		-				

Tab. 48 nur (1) bis (3) nach statistischer Signifikanz geordnet

(1) = infantile Gastroenteritis (Al-Nagdy et al, 1974) Papierchromatographie - Serum

(2) = wie (1) + Dehydratation

(3) = vermehrtes Bakterienwachstum im Dünndarm (Yap et al, 1974) Ionenaustauscherchromatographie - Serum

(4) = Virale Enteritis, Schwein (Isoun, Whitehair und Bergen, (1973)

(5) = Kwashiorkor (Padilla, Sanchez, Powell, Umezawa, Swendseid, Prado und Sigala, 1971)

(6) = Störungen im B_{12}-Metabolismus (Levy, Mudd, Schulman, Dreyfus und Abeles, 1970)

(7) = Argininbernsteinsäuresukzinurie (Palmer, Oberholzer und Levin, 1974)

(8) = Patienten nach Jejuno-Ilealer Shunt-Operation (Backman, Hallberg und Kallner, 1975)

Al-Nagdy et al sehen Parallelen zu Kwashiorkor. Kwashiorkor tritt oft mit Durchfall auf, andererseits kann Gastroenteritis zu Mangelernährung führen. Al-Nagdy meint, typisch für die Gastroenteritis sei eine Erniedrigung des Alanin/Glycin-Quotienten, sowie des Quotienten essentielle Aminosäuren/nichtessentielle Aminosäuren. Nach meinen Berechnungen ist der Tyrosin/Valin-Quotient deutlicher verändert (erhöht).
Die Transaminasen sind bei infantiler Gastroenteritis vermindert (Al-Nagdy, 1974), vielleicht werden dadurch die metabolisch reaktivsten Aminosäuren Asparaginsäure und Glutaminsäure angehäuft.
Alle Publikationen weisen auf die enge Verbindung zwischen verringertem Aminosäuren-Angebot (Valin, Leucin, Isoleucin und Tryptophan nach Yap et al) und abnehmender Albumin-Synthese hin.

Tierversuche (Tab. 48 : (4)) zeigten bei viraler Infektion (Schwein) eine Verminderung aller Aminosäuren außer Glutamin. Außer bei den verzweigten Aminosäuren und Threonin ist es schwer, Übereinstimmungen zu finden. Vor allem die Aminosäure-Quotienten verhalten sich eher entgegengesetzt (Alanin/Glycin- und Threonin/Tyrosin-Quotienten steigen an).

Bei menschlicher Enteritis sind folgende Quotienten erhöht:
Glycin/Valin; Tyrosin/Valin; Glycin/Alanin
Threonin/Tyrosin ist erniedrigt.

Verglichen mit anderen Aminosäurespektren zeigen sich Ähnlichkeiten der Enteritiden zu:
Jejuno-Ilealem Shunt, Argininbernsteinsäuresukzinurie, Störungen des B_{12}-Metabolismus und Kwashiorkor

Vergleichbare Quotienten sieht man bei Citrullinämie (Glycin/Valin und Tyrosin/Valin erhöht; Threonin/Tyrosin erniedrigt), Laennec's Cirrhose (Glycin/Valin erhöht; Alanin/Glycin erniedrigt) und langem Fasten (Glycin/Valin und Glycin/Alanin erhöht). Interessant ist, daß bei langem Fasten der Threonin/Tyrosin-Quotient erhöht ist, bei kurzem Fasten dagegen eher nach unten tendiert.

Man kann aus den obigen Vergleichen außer der durch Malabsorp-

tion verursachten Mangelernährung eventuell eine Störung des Harnstoffzyklus ersehen (Parallelen zu Citrullinämie und Argininbernsteinsäuresukzinurie). Vielleicht tritt diese Störung im Rahmen einer allgemeinen Beeinträchtigung der Leber-Funktion auf.

2.7.4.3. Typhus

Über experimentellen Typhus liegt eine Arbeit von Feigin, Klainer, Beisel und Hornick (1968) vor. Leider werden nur die Gesamt-Aminosäuren bestimmt.
Auffallend ist die Tatsache, daß die Aminosäuren (Vollblut) während der Inkubationszeit (noch keinerlei klinische Manifestationen) signifikant ansteigen. Bei der anschließenden klinischen Erkrankung ist ein starker Abfall der Aminosäuren zu beobachten (weit unter Normalwerte).

2.7.5. Niere

2.7.5.1. Chronische Niereninsuffizienz

Die funktionelle Grundlage dieses zur Nierenschrumpfung führenden Krankheitsbildes ist eine fortschreitende Verminderung des Glomerulumfiltrates aufgrund eines globalen Nierenversagens. Die Anzahl der funktionierenden Einzelnephrone nimmt ab, kompensatorisch steigt die Ausscheidung vieler Substanzen pro Einzelnephron an. Insgesamt ist die Ammoniakausscheidung eingeschränkt. Das Konzentrierungsvermögen der Niere ist herabgesetzt. Es kommt zu einer metabolischen Azidose infolge allgemeiner Elektrolytentgleisung. Im Blut sind Harnstoff, Kreatinin, Phosphat, Sulfat, Magnesium, Harnsäure, Phenole und Guanidin vermehrt. Nach neuen Erkenntnissen sind für die klinischen Erscheinungen vor allem kleinmolekulare Substanzen, weniger der erhöhte Harnstoffspiegel, verantwortlich.

Das klinische Syndrom, das alle Symptome und Zeichen, die die

fortgeschrittene globale Niereninsuffizienz verursacht, einschließt wird Urämie genannt. Das Urämiesyndrom umfaßt Störungen des peripheren und zentralen Nervensystems; Übelkeit, Erbrechen und andere gastrointestinale Erscheinungen; Veränderungen der Knochenstruktur, Gelenkerscheinungen (sekundäre Gicht). Meistens tritt durch gesteigerte Hämolyse (Störung des Erythrozyten-Stoffwechsels) und ungenügende Regeneration des Knochenmarks (Erythropoetinmangel) eine makrozytäre Anämie auf.
Man beobachtet erhöhte Blutungsneigung durch mangelnde Blutgerinnung, Thrombopenie und Thrombopathie.
Biochemisch fällt eine verminderte Bildung von Acetyl-CoA auf.
Der Nüchtern-Blutzucker ist leicht erhöht, bei Zuckerzufuhr steigt er steil an. Auch der Insulinspiegel ist erhöht, parenteral zugeführtes Insulin zirkuliert sehr lange.
Die Nebennierenrinden-Aktivität ist gesteigert, die Gonadenfunktion kann gestört sein.
Bei einem stark verminderten Glomerulumfiltrat tritt ein gesteigerter Eiweißabbau ein.
Durch eine Retention des Plasmajods kann bei chronischer Niereninsuffizienz der Hypophyse-Schilddrüse-Regelkreis gestört werden.
Viele der in Plasma und Gewebe angehäuften metabolischen Endprodukte stammen aus dem Aminosäurestoffwechsel.

Über die einzelnen Plasma-Aminosäuren bei chronischer Niereninsuffizienz ein einheitliches Bild zu erlangen ist nicht einfach, da die untersuchten Patienten meistens seit langer Zeit unter unterschiedlicher Diät standen. In diesem Dilemma fanden McGale, Pickford und Aber (1972) eine vermeintlich elegante Lösung, indem sie sowohl Kontrollpersonen als auch Patienten während und kurz vor den Blutentnahmen auf die gleiche Diät setzten. Ob einige Tage Diät (mindestens vier) allerdings ausreichen, um bei den gesunden Vergleichspersonen ein „Diät-spezifisches" Aminosäurespektrum einzustellen, ist zweifelhaft. Aminosäure-Untersuchungen bei Fasten zeigen, daß dies doch längere Zeit dauert (siehe Kap. 2.5.1.1.!). Es verwundert deshalb nicht, daß auch bei McGale et al das Aminosäurespektrum bei Niereninsuffizienz demjenigen bei Unterernährung sehr ähnlich sieht (s. Tab. 49!): auffällige Ver-

minderungen bei den verzweigten Aminosäuren, Tyrosin und Lysin.

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
Threonin	-	-		-	--	-	--	n	--	n
Serin	-	n		-	n	-	-	n	+	
Glycin	-	++	+	+++	+	-	--	+	+	n
Alanin	-	+	n	++	+	n	-	+	-	-
Methionin	n	(+)	n	-	-	-	n	-	-	n
Cystin	++		++	+	-	+		n		++
Isoleucin	-	-	-	n	-	-	-	-	--	-
Leucin	-	(-)	-	-	--	-	-	-	-	-
Valin	-	-	-	-	--	-	--	-	--	n
Phenylalanin	-	+	n	-	-	n	-	n		+
Tyrosin	-	-	-	-	-	n	--	n	n	n
Prolin	-	+	+	++	n	-	--	+		n
Histidin	-	(+)	++	-	n	-	-	n	-	-
Lysin	-	-	-	-	-	-	-	-		-
Glutaminsäure	(+)	++	n	+++		+	+	+++	+	+
Citrullin		++			-	-		-		+
Ornithin	n	++	n	n	-	-		n		n
Taurin	n					n		+++		-

Tab. 49 (1) bis (4): Chronische Niereninsuffizienz (1974)

(1) = Held, Winkelmann, Finke, von Dehn, Seyffart und Gurland

(2) = Young, Keogh und Parsons, 1975

(3) = McGale et al, 1972; (4) = Kopple und Swendseid, 1974

(5) = chron. Unterernährung (Smith, Pozefsky und Chhetri, 1974)

(6) = alter Mann (Bertolini, Santagostino, Barbiano, Belgioioso di Belgioios, 1972) (1973)

(7) = Virale Enteritis - Schwein (Isoun, Whitehair und Bergen,

(8) = Jejuno-Ilealer Shunt (Backman, Hallberg und Kallner, 1975)

(9) = infantile Gastroenteritis (Al-Nagdy, Refai und Khattab, (1974)

(10) = akute Leukämie (Hoecker, Geisler, Stacher und Weiser, (1971)

nur Reihe (1) und (2) nach statistischer Signifikanz geordnet!

Abweichend zur Unterernährung ist bei chronischer Niereninsuffizienz allein die hochsignifikante Cystin-Erhöhung, die von allen Autoren bestätigt wird. Bei Gulyassy, Peters, Lin und Ryan (1970)

ist in diesem Zusammenhang von einem „Sulfatstau" die Rede. Dies drückt sich auch in einem deutlich erhöhten Cystin/Taurin-Quotienten aus (3,1; normal: 0,6-2,1 -eigene Berechnung-) wie bei akuter Leukämie, Cystinurie, Prednisolon-Therapie, McArdle Syndrom und Laennec's Cirrhose. Der Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren scheint gestört.
Von Robins, Milewczyk, Booth und Mallik (1972) wurde bei chronischem Nierenversagen Homocystein-Cystein-Disulfid (HCD) im Plasma nachgewiesen (normal nicht vorhanden). HCD findet man bei Cystinurie im Urin. HCD kommt auch in physiologischen Körperflüssigkeiten von Patienten mit Homocystinurie aufgrund eines Cystathionin-Synthetase-Mangels vor (Perry, Hansen, McDougall und Warrington, 1967).

Fast alle Autoren weisen mit Nachdruck auf die Tatsache hin, daß der Phenylalanin/Tyrosin-Quotient bei chronischer Niereninsuffizienz erhöht ist (1,1-1,8; normal: 0,9-1,1). Dies kann jedoch ebenso durch die Diät verursacht sein, bei Proteinmangel und Kwashiorkor erreicht dieser Quotient Werte bis zu 2,5 (akute Leukämie: 1,1-1,4) (eigene Berechnungen).
Bei chronischer Niereninsuffizienz ist 1-Methylhistidin (Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels) in Relation zu Histidin erhöht (Giordano, de Pascale, de Cristoforo, Capodicasa, Bastrieri und Baczyk).
Auffallend sind Parallelen des Aminosäurespektrums zu den Veränderungen bei Männern im Alter (s.a. Kap. 2.1.2.5.!).
Bei Niereninsuffizienz dürften die Veränderungen sekundärer Natur sein (McGale et al, 1972). Die pathologische Anhäufung der verschiedenen Metabolite im Blut kann nicht ohne Auswirkungen auf den Aminosäurestoffwechsel sein. Vielleicht ist die Cystin-Erhöhung (die auf einen gestörten Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren hinweist) die charakteristischste Veränderung.
Bei experimentellen Nierenerkrankungen im Tierversuch (Shear, 1969) werden essentielle Aminosäuren vermehrt durch die Leber aufgenommen, RNA- und Protein-Synthese sind erhöht. Außer durch Protein- oder Kalorienmangel könnten die Veränderungen einzelner Aminosäuren auch Folge von Resorptionsstörungen sein.

Es ist bekannt, daß Histidin bei Urämie eine essentielle Aminosäure ist (Kopple und Swendseid, 1973). Mangel kann zu Anämie führen. Histidin beeinflußt sehr stark die Stickstoff-Bilanz (Giordano, de Santo, Rinaldi, Acone, Esposito und Gallo, 1973). Die Eisen-Resorption und der Leucin-Einbau bei der Hämoglobinsynthese werden auch beschleunigt. Bei den untersuchten Patienten ist Histidin zum Teil vermindert, zum Teil vermehrt, wahrscheinlich ist das Verhalten stark Diät-abhängig.

2.7.5.2. Endemische Balkannephropathie

Die endemische Balkannephropathie ist eine primär chronische Nierenerkrankung, die immer zum Tode führt. Sie wurde bisher nur in Bulgarien, Jugoslawien und Rumänien festgestellt. Auffällig ist das familiäre Auftreten und die Tatsache, daß bisher keine Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter beschrieben wurden. Der Beginn der Krankheit ist nicht erfaßbar. Der klinische Verlauf zeigt mäßige Proteinurie, aber keine Ödeme. Oft tritt eine metabolische Azidose auf. Noch vor Auftreten einer Stickstoffretention kommt es zur Anämie. Vor allem der tubuläre Teil des Nephrons scheint geschädigt. Die Erkrankung ist häufig mit Tumoren (Papillomen und Carcinomen) vergesellschaftet. Die exkretorische Funktion der Leber ist gestört (Dotchev, 1970).

Das Serum-Aminosäurespektrum zeigt bei der endemischen Balkannephropathie (6 Patienten) deutliche Erhöhungen von Prolin und Alanin. Ornithin und Arginin sind mäßig erhöht (Dotchev, Hungerland und Liappis, 1972). Bei einigen Patienten sind auch Methionin und Asparaginsäure erhöht.
Die Aminosäure-Quotienten sind kaum verändert.
Bei zwei (von den 6) Patienten konnten Prolin und OH-Prolin im Harn nachgewiesen werden. Eine selektive Alanin-Erhöhung findet man auch bei körperlicher Belastung (Felig und Wahren, 1971) und Dexamethason-Behandlung (Wise, Hendler und Felig, 1973). Selektive Prolin-Erhöhungen werden sonst nicht beobachtet.
Eine Beziehung zwischen dem Grad der Stickstoff-Retention und den Aminosäuren Alanin und Methionin wird von Dotchev beschrie-

ben.
Aus diesen Angaben ist es äußerst schwer, einen umschriebenen Stoffwechseldefekt herauszufinden. Dotchev vermutet eine „schwache Stelle im intermediären Metabolismus" und stellt die These von einem nephrotoxischen Faktor auf, der das Nierenleiden, aber auch die Leberschädigung sowie die Neoplasien der Nieren- und Harnwege verursacht.

Ser	Gly	Ala	Met	Cys	Iso	Leu	Phe	Tyr	Pro	His	Arg	Asp	Cit	Orn	Tau	
+	+	++	+	+	n	n	+	n	+++	+	++	++		++	++	1
+	(+)	+	(+)	(+)	++	+	++	(+)	++	(+)	n		+++	+++		2
+	+	(+)	++	++	++	(+)	++	(+)	++	(+)	(-)		+++	+++		3

Tab. 50

1 ist nicht nach statistischer Signifikanz geordnet!

1 = endemische Balkannephropathie, 6 Patienten, Serum (Dotchev et al, 1972)

2 = Knaben aus Familien mit Fällen von endemischer Balkannephropathie, 12 Patienten, Serum (Liappis, Dotchev und Anda, 1976)

3 = Mädchen aus Familien wie 2, 10 Patienten, Serum (Liappis et al, 1976)

Das Aminosäurespektrum bei gesunden Kindern aus Familien mit Fällen von endemischer Balkannephropathie wurde von Liappis et al (1976) bestimmt. Verblüffenderweise sind hier die Veränderungen ausgeprägter als bei der voll ausgebildeten Krankheit. Man kann von einer fast generalisierten Hyperaminoazidämie sprechen (Liappis).
Hyperaminoazidämien ähnlichen Ausmaßes findet man sonst nur bei Reye's Syndrom, Citrullinämie und Laktazidämie - relativ schweren metabolischen Störungen.
Auch die Aminosäure-Quotienten zeigen Veränderungen. Vor allem der Ornithin/Arginin-Quotient ist erhöht (2,0; normal: 0,5-1,2), dies deutet auf eine Störung des Harnstoffzyklus hin. Auch bei Citrullinämie, Laennec's Cirrhose, Duchenne Dystrophie und letalem Schock ist dieser Quotient erhöht (eigene Berechnungen).

Es taucht die Frage auf: Führen langjährige schwere metabolische Störungen zu dieser Nephropathie?

Unklar bleibt, warum sich die Serum-Aminosäuren unter der Krank-

heit eher normalisieren.

2.7.6. Weitere Erkrankungen

2.7.6.1. Gicht

Die Gicht ist eine rezidivierende akute Arthritis der peripheren Gelenke, die in ein chronisches und deformierendes Stadium übergehen kann. Am häufigsten sind erwachsene Männer betroffen.
Eine Vermehrung des „Harnsäurepools" von 1g auf 30g und mehr führt zu Gichtanfällen. Harnsäure ist das Endprodukt des Purinabbaus. Bei Überschreiten der pH-abhängigen Löslichkeitsgrenze von 6-8 mg% werden Uratkristalle aus den Körperflüssigkeiten ausgefällt, die sich dann in den Gelenken und Sehnen sowie deren Umgebung ablagern.
Man unterteilt in die primäre Gicht, eine erbliche Stoffwechselanomalie und die sekundäre Gicht, die eine Folge anderer Krankheiten ist. Bei allen Zuständen mit vermehrtem Zelluntergang tritt ein erhöhter Harnsäurespiegel auf. Dies ist insbesondere bei folgenden Erkrankungen zu beobachten:
Hämatologische Erkrankungen (akute und chronische Leukämie, Polyzythämia vera, multiples Myelom)

Psoriasis	Vergiftungen
schwere Infektionen	Herzinfarkt
Hungerperioden	

Ausführliche Aminosäure-Bestimmungen liegen vor allem von Patienten mit primärer Gicht vor. Über das Entstehen der primären Gicht gibt es zwei Theorien:
a) die renale Gichttheorie
Ausscheidungsinsuffizienz der Harnsäure entsteht durch enzymatisch bedingte Sekretionshemmung der Nierentubuli.
b) Überproduktionstheorie
Durch Erhöhung der Enzymaktivitäten wird die Purinsynthese gesteigert.
Auch der Anstieg gewisser Substrate (Phosphoribosyl-1-Pyrophos-

phat und Glutamin) kann gesteigerte Purinbildung induzieren. Der Glutamin-Metabolismus soll bei Gicht gestört sein (Gutman und Yü, 1963). Vielleicht kommt es dadurch auch zu erhöhter Harnsäurebildung. Der Stoffwechseldefekt bei Gicht scheint nicht einheitlich zu sein. Es wäre möglich, daß unterschiedliche familiär-genetische Determinationen vorliegen.

Die Aminosäuren Glutamin, Glycin, Asparaginsäure und Serin spielen eine Schlüsselrolle bei der de-novó-Purin-Biosynthese. Das folgende Schema (Abb. 15) skizziert, welche Purin-Atome von den einzelnen Aminosäuren stammen (nach Rapoport).

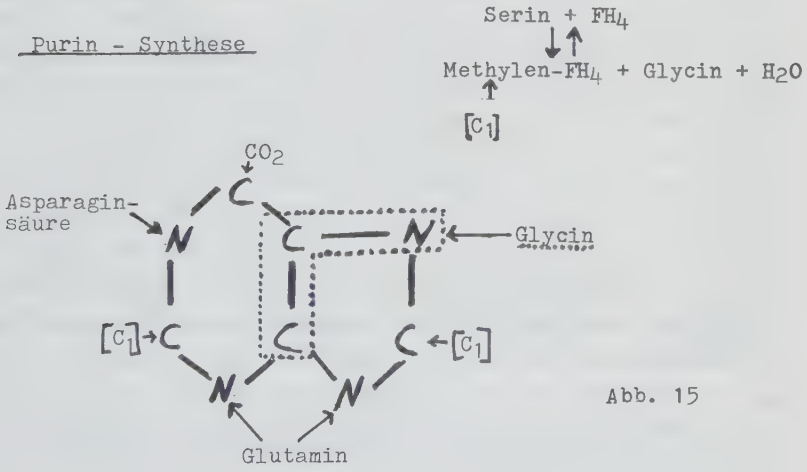

Abb. 15

Die Vermutung liegt nahe, daß sich eine gesteigerte Purin-Syntese auch auf die Plasma-Aminosäure-Konzentrationen auswirken könnte.

Die Aminosäure-Veränderungen bei Gicht sind nicht außergewöhnlich. Am auffälligsten ist die (hochsignifikante) Glutaminsäureerhöhung um 41% (nach: Yü, Adler, Borrow und Gutman, 1969).

Im Urin werden viele Aminosäuren vermindert ausgeschieden, am deutlichsten Glutamin (-46%), Threonin (-43%) und Serin (-39%)

(nach Tabellen von Yü et al berechnet).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Glutamin	n	-		-	-(+Asn)
Threonin	-	-	-	-	n
Serin	-	-	-	-	-
Glycin	-	(-)	-	-	-
Alanin	+	n	n	n	+
Methionin	n	n	-	n	n
Cystin	(+)	n	+		+
Isoleucin	+	n	-	-	n
Leucin	(+)	-	-	n	n
Valin	n	(-)	-	n	n
Phenylalanin	n	(-)	n	+	+
Tyrosin	n	(-)	n	+	+
Histidin	n	(-)	-	-	n
Arginin	n	(+)	-	-	n
Lysin	n	(-)	-	-	+
Glutamin	+	(+)	+	++	+++
Citrullin	n		-	-	-
Ornithin	n		-	-	n
Taurin	n	(-)	n	++	n
α-Amino-buttersäure	n		-	++	

Tab. 51

(1) und (2) sind nach statistischer Signifikanz geordnet

(1) = Gicht (Yü et al, 1969)

(2) = Urin-Aminosäuren bei Gicht (Yü et al, 1969)

(3) = Aminosäuren im Alter (Bertolini, Santagostino, Barbiano und Belgioioso di Belgioios, 1972) (s.2.1.2.5.!)

(4) = Aminosäuren bei (überlebtem) Schock (La Brosse, Beech, McLaughlin, Mansberger, Keene und Cowley, 1967)

(5) = Aminosäuren bei Übergewicht (Backman, Hallberg und Kallner, 1975)

Die renale Clearence der Aminosäuren ist bei Gicht eher vermindert, signifikant bei Glutamin, schwächer bei Leucin und Threonin.

Yü führt an, daß bereits eine geringe Beschränkung der Eiweißzufuhr zu einer Abnahme der Aminosäuren-Ausscheidung und auch der renalen Aminosäuren-Clearence führt. Dies scheint ein Regulationsmechanismus zu sein, um den Plasma-Spiegel konstant zu halten.

Bei Gicht ist die renale NH_3-Bildung beeinträchtigt, dies erklärt die Azidität des Urins (Yü et al, 1969).

Nach Glutamin-Belastung steigt die Glutaminausscheidung im Urin bei Gicht-Patienten weniger an als bei Gesunden (Yü).

Vielleicht spiegelt die verminderte Ausscheidung von Glutamin und der verringerte Plasma-Spiegel von Glycin eine erhöhte Verwertung dieser Aminosäuren für die de-novo-Purin-Biosynthese, obwohl über andere Stoffwechselwege größere Mengen dieser Aminosäuren verbraucht werden (Yü).

Das Aminosäurespektrum bei Gicht zeigt gewisse Ähnlichkeiten zu den Aminosäure-Veränderungen im Alter, bei (überlebtem) Schock und bei Übergewicht. Man könnte die These aufstellen, daß Altern und Übergewicht das Auftreten von Gicht begünstigen. Die Parallelen zum Schock leuchten ein (vermehrter Zelluntergang!).

Die Aminosäure-Quotienten bewegen sich alle im Normalbereich. Allerdings fallen der Glycin/Alanin und der Threonin/Tyrosin-Quotient bis an die unterste Grenze dieses Bereiches ab.
Gleiche Tendenzen beobachtet man bei Perniziosa, Übergewicht und kurzem Fasten (48h) (eigene Berechnungen).
Bei hämatologischen Erkrankungen und Hunger ist die Harnsäure bekanntlich erhöht (siehe Einleitung).

2.7.6.2. Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist eine Erkrankung der elastischen Arterien. Von BALO stammt die Annahme, daß eine Störung des Elastase-Inhibitor-Gleichgewichts die Erneuerung der elastischen Fasern verlangsamt.
Anstelle des retikulären Netzwerkes treten gefäßverhärtende kol-

lagene Fibrillen. Durch die arterielle Pulsation kommt es zu Dehnungsrückständen in der weniger elastischen Gefäßwand, auf die Dauer wird das Gefäß erweitert.

Zuerst ist eine Quellung der subendothelialen Grundsubstanz zu beobachten, Lipoproteide und Fibrinogen sickern ein, es kommt zur Bindung von Calzium. Aktivitätsabfall der Lipoproteidlipasen, Störungen der Gerinnungsregulation und herabgesetzte Ca-Bindung in der Grundsubstanz ermöglichen Verkalkungen, Lipidablagerungen, Fibrinausfällungen und intramurale Thromben. Je weiter die Arteriosklerose fortschreitet, desto mangelhafter wird die Ernährung der Gefäßwand, die Diffusionsstrecke wird verlängert, das Molekularsieb eingeengt.
Ätiologisch werden verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht:
mechanische Abnützung (Gewebeermüdung vor allem bei Bluthochdruck)
Ernährungsstörungen (z.B. lokaler Sauerstoffmangel)
Stoffwechselstörungen — bakterielle Gifte
chemische Noxen — genetische Faktoren

Die Serum-Aminosäuren bei Arteriosklerose-Patienten wurden von Oberwitter, Jennett, Schulte, Papavassilou und Hauss (1975) untersucht. Auffallend an dieser Arbeit ist, daß die mit dieser Methode gemessenen Normalwerte (bei jungen Männern) deutlich von anderen Publikationen abweichen. Auch die Aminosäure-Quotienten zeigen bei der Vergleichsgruppe ungewöhnliche Werte. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die von Oberwitter et al (1975) festgestellten relativen Aminosäure-Veränderungen bei Arteriosklerose.

Asn	Thr	Ser	Iso	Leu	Val	Phe	His	Try	Arg	Lys	Glu	Asp	Orn	Tau	↓-AB	
-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	++	+	(+)	+	+	-	1
	(+)	+	+	+	+	n					(+)	(+)	(-)	(-)	++	2
		-	+	+	+	+	+	(+)	(-)	(+)			n	(+)	(+)	3

Tab. 52
1 = Arteriosklerose (Oberwitter et al, 1975)
2 = Diabetes mellitus (Wahren, Felig und Hagenfeldt, 1975)
3 = Übergewicht (Felig, Marliss und Cahill Jr., 1969)

Ein Teil der Veränderungen könnte auch altersbedingt sein.

Interessant sind die von Oberwitter festgestellten Korrelationen einiger Aminosäuren (Valin, Phenylalanin, Glutaminsäure, Serin, Asparaginsäure und Tyrosin) zu den Neutralfetten bei den Erkrankten. Bei den Gesunden zeigen einige Aminosäuren Korrelationen zu Glucose, sowie diastolischem Blutdruck und auch relativem Körpergewicht.

Ähnliche Spektren wie bei Arteriosklerose findet man bei Diabetes mellitus und Übergewicht. Gibt es hier pathophysiologische Zusammenhänge?
Die Kombination: erhöhte verzweigte Aminosäuren und verminderte α-Aminobuttersäure wie bei Arteriosklerose ist sonst von keiner Erkrankung bekannt.

Außer einem leicht erhöhten Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten (wie bei Infektionen, Proteinmangel und Verletzungen) sieht man bei den Aminosäure-Quotienten keine Abweichungen von den Kontrollpersonen.

Abschließend kann man sagen, daß es Korrelationen zwischen den Serum-Aminosäuren und den Risikofaktoren bei Arteriosklerose zu geben scheint.

Meiner Meinung nach könnte ein bestimmtes Aminosäurespektrum Ausdruck metabolischer Störungen sein, die Arteriosklerose begünstigen.

Bei Bluthochdruck mit zerebralen zirkulatorischen Störungen beobachteten Savenko, Vladkovski'i und Maidanik (1971) eine Zunahme von Asparaginsäure und Alanin, während alle anderen Aminosäuren außer Lysin, Arginin und Tyrosin erniedrigt waren. Die Abnahmen wurden auf eine Intensivierung des Protein- und Kohlehydrat-Metabolismus zurückgeführt.

2.7.6.3. Duchenne Muskeldystrophie

Die primäre Ursache der Muskeldystrophien ist unbekannt. Schon vor Beginn der klinischen Erkrankung kann man eine Erhöhung der glykolytischen Enzyme im Serum feststellen, vor allem der Kreatinphosphokinase. Ein genetisch bedingter Membrandefekt wird an-

genommen. Die austretenden Enzyme werden im präklinischen Stadium durch vermehrte Synthese ersetzt. Wenn diese Mehrproduktion nicht mehr nachkommt, gehen Muskelzellen unter. Da auch im Herzmuskel und an den glatten Muskeln histologische Veränderungen auftreten, ist es möglich, daß ein generalisierter Defekt vorliegt.
Andere Autoren meinen, es läge eine primäre Störung der Mikrozirkulation vor.
Die Ausscheidung von Noradrenalin und Adrenalin ist bei der Duchenne Dystrophie erhöht.
Eine weitere Theorie geht von der Tatsache aus, daß das frühzeitig wuchernde Bindegewebe Enzyme enthält, die energiereiche Phosphate abbauen. Vielleicht ist die Muskeldystrophie eine Erkrankung des Bindegewebes, die zu Störungen der Mikrozirkulation führt und den Stoffaustausch erschwert.

Die Plasma-Aminosäuren sind bei der Duchenne Dystrophie nicht statistisch signifikant verändert (Bank, Rowland und Ipsen, 1971). Bank findet bei den meisten Patienten auch keine nennenswerte Aminoacidurie. Nur die Taurin-Ausscheidung ist erhöht. Taurin ist im Muskel reichlich vorhanden - mehr als alle anderen Aminosäuren (Bejar, Smith, Park et al, 1967). Dennoch scheint die Muskel-Abgabe nur mäßig gesteigert zu sein, da die Taurin-Erhöhung im Plasma nach Bank statistisch nicht signifikant ist (übrigens: Insulin erhöht Plasma-Taurin). Da der Cystin/Taurin-Quotient im Normalbereich liegt liegt wohl keine Störung im Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren vor (eigene Berechnung).
Auffallend ist die Erhöhung des Ornithin/Arginin-Quotienten und die Erniedrigung des Glycin/Serin-Quotienten. Dies ließe sich mit der erhöhten Kreatinphosphokinase-Aktivität des Serums erklären. Arginin und Glycin, die Ausgangssubstrate der Kreatinsynthese sind im Vergleich zu Ornithin bzw. Serin (mit deren Metabolismus sie eng verbunden sind) erniedrigt, was auf einen erhöhten Verbrauch hinweisen könnte.

Das folgende Schema gibt einen Überblick über die Kreatinsynthese.

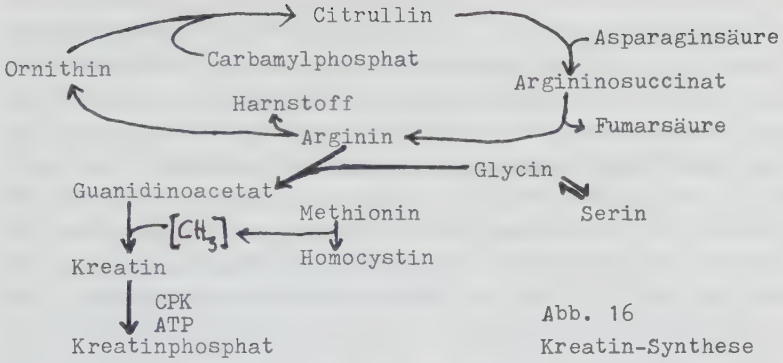

Abb. 16
Kreatin-Synthese

Thr	Ala	Cys	Val	Phe	Tyr	Pro	Arg	Asp	Cit	Tau	d-AB	Pyr	
n	(-)	n	n	(-)	(-)	n	(-)	n	(--)	(+)	n		(1)
+	++	-	-	n	n	-		--	n	+	-	+	(2)
-	-	-	-	-	-	-		-	-	n	-	--	(3)

Pyr = Pyruvat

Tab. 53

(1) = Duchenne Muskeldystrophie (Bank et al, 1971)

(2) = McArdle's Syndrom - 1 Patient (Wahren, Felig, Havel, Jorfeldt, Pernow und Saltin, 1973)

(3) = wie (2) bei körperlicher Belastung

2.7.6.4. McArdle's Syndrom

Die McARDLE-Krankheit ist ein Defekt des zytoplasmatischen Kohlenstoffwechsels in der Muskulatur. Die biochemische Grundlage ist ein Phosphorylase-Mangel (bei Fehlen der Leber-Phosphorylase: HERS-Krankheit). Muskel-Phosphorylase und Leber-Phosphorylase sind Isoenzyme, die die gleiche biochemische Funktion erfüllen, chemisch jedoch verschieden verschieden sind. Die Phosphorylase ist ein Glykogen-abbauendes Enzym.
Beim McArdle's Syndrom kann die Pyruvat-Bildung während körperlicher Belastung nicht erhöht werden. Bei Bewegung kommt es leicht zu schmerzhaften Krämpfen.

Das Verhalten der Aminosäuren bei einem Patienten mit McArdle's

Syndrom wurde von Wahren, Felig, Havel, Jorfeldt, Pernow und Saltin (1973) untersucht. Am auffälligsten war der abweichende Alanin-Metabolismus. Während leichter körperlicher Belastung kam es zu einem Abfall der arteriellen Konzentration, wahrscheinlich durch vermehrte Gewebe-Aufnahme (normal: Alanin-Zunahme durch erhöhte Gewebe-Abgabe). Dieses unterschiedliche Verhalten bestätigt eindrucksvoll den Glucose-Alanin-Zyklus (siehe auch Kap. 2.1.1.!). Das normalerweise abgegebene Alanin wird nicht nur durch Muskelabbau, sondern auch durch Transaminierung des Pyruvats (das durch Glucose-Abbau gebildet wird) geliefert. Es gibt eine Beziehung zwischen Blut-Alanin und -Pyruvat.

Bei der körperlichen Belastung des Patienten werden im Gegensatz zu Normalpersonen auch viele anderen Aminosäuren vom Gewebe aufgenommen. Dadurch erniedrigen sich die Plasma-Spiegel aller Aminosäuren außer Taurin. In Ruhe liegen die arteriellen Konzentrationen und der Gewebe-Austausch im Normalbereich.

Mangels Angaben konnten nur einige Aminosäure-Quotienten berechnet werden. Der Cystin/Taurin-Quotient ist erhöht, der Glycin/Alanin-Quotient nimmt eher ab. Das Verhalten der Quotienten erinnert an Prednisolon-Therapie, Niereninsuffizienz, Leukämie und Reye's Syndrom. Bei Belastung gibt es keine weiteren Abweichungen der Aminosäure-Quotienten, sondern eher (!) eine Normalisierung.

Wenn man das Aminosäurespektrum (in Ruhe) mit Mittelwerten von Kontrollpersonen vergleicht, fällt vor allem der hohe Alanin- und der niedrige Asparaginsäure-Wert auf (siehe Tab.53!).

2.7.6.5. Rheumatoide Arthritis (chronische Polyarthritis)

Die Rheumatoide Arthritis ist eine chronische Krankheit unbekannter Ätiologie. Ihr Verlauf ist gekennzeichnet durch eine unspezifische Entzündung der peripheren Gelenke, die zu einer progressiven Zerstörung des gelenkeigenen und angrenzenden Gewebes führt. An Druckstellen finden sich Rheumaknoten. Frauen sind 2-3mal häufiger betroffen als Männer. Die Krankheit beginnt oft nach Stresssituationen (psychischer und physischer

Art). Bei 80% der Erkrankten findet man eine hypochrome, normozytäre Anämie. Bei 90% lassen sich die Rheumafaktoren (Gruppe von Antikörpern, die gegen menschliche Immunglobuline gerichtet sind), besonders das IgM-Makroglobulin nachweisen. Die Gelenkflüssigkeit ist immer verändert. Sie ist trübe (steril) und weniger viskös. Das Verhältnis von Hyaluronsäure zu Protein fällt von 50:1 auf 10:1. Die Synovia enthält knorpelzerstörende Enzyme. Vor allem Enzyme der Glykolyse und des Trikarbonsäurezyklus sind erhöht. Pro mm^3 finden sich 3000-5000 Leukozyten (Synovia).
Die Haut zeigt Pigmentverschiebungen und Atrophien, die Nägel sind rissig.

Die Aminosäuren im Serum und der Synovialflüssigkeit bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis wurden von Stuhlsatz, Plagemann und Greiling (1973) bestimmt. Auffallend sind die Aminosäure-Erhöhungen in der Synovialflüssigkeit der Patienten (im Vergleich zum Serum). Als Ursache wird von Stuhlsatz ein erhöhter turnover der Aminosäuren oder eine gesteigerte proteolytische Aktivität des entzündeten Gewebes vorgeschlagen.
Bei den Serum-Aminosäuren fällt eine Asparaginsäure-Erhöhung auf, während Threonin und Cystin eher verringert sind. Phenylalanin, Ornithin und Arginin steigen leicht an. Aylward und Maddock (1973) berichten von einer Erhöhung des Gesamt-Tryptophans, während das freie Tryptophan verringert ist. Unter der Behandlung wird das gebundene Tryptophan durch die Antirheumamittel verdrängt.
Die Asparaginsäure-Erhöhung erinnert etwas an Leukämien, bestimmte Leberschäden (portocavaler Shunt) und Frauen unter physiologischem LH-Einfluß.

Die Aminosäure-Quotienten bleiben im Normalbereich, nur der Alanin/Arginin-Quotient ist etwas niedrig (wie bei Fasten).

Asp	Thr	Glu	Pro	Ala	Val	Cys	Leu	Tyr	Phe	Orn	Lys	His	Arg	
++	-	(+)	(+)	n	n	-	n	(+)	+	+	(-)	n	+	(1)
				++	+			++			+	+	+	(2)

Tab. 54

(1) = Rheumatoide Arthritis (Stuhlsatz et al, 1973), nicht nach statistischer Signifikanz geordnet, die Klammern weisen

lediglich darauf hin, daß die Veränderungen nur bei einem Teil der untersuchten (9) Patienten auftraten

(2) = Morbus Bechterew (Tilz, Stueben-Kirchner und Becker, 1975) semiquantitative Untersuchung (zu Tab. 54)

2.7.6.6. Morbus Bechterew (Spondylitis ankylopoetica)

Der Morbus Bechterew ist eine chronische, progedient verlaufende Erkrankung der kleinen Wirbelgelenke. Vor allem jüngere Männer werden befallen. Das familiäre Auftreten läßt an genetische Faktoren denken (Tilz et al, 1975). Der Morbus Bechterew führt zur Ankylose (Gelenkversteifung). Die serologischen Rheumatests sind negativ.

Semiquantitative Untersuchungen von Tilz et al (Tab. 54!) ergaben bei den Serum-Aminosäuren deutlich höhere Konzentrationen von Alanin und Leucin. Valin, Lysin, Arginin und Histidin waren mit einigen Ausnahmen erhöht.

2.7.6.7. Sklerodermie

Das auffälligste Zeichen dieser Krankheit ist die zunehmende Hautatrophie. Der Verlauf ist meistens chronisch. Häufig sind die inneren Organe beteiligt (Verdauungstrakt, Lunge, Herz und Nieren). Tilz, Stueben-Kirchner und Becker (1975) beschreiben eine Verminderung der Aminosäuren Leucin, Valin und Alanin sowie eine Erhöhung des Glycins bei Sklerodermie.
Da nur ein kleiner Ausschnitt des Aminosäurespektrums vorliegt, ist es schwer Vergleiche zu ziehen. Dennoch kann man sagen, daß es gewisse Parallelen zu Fasten und Kwashiorkor gibt.

2.7.6.8. Myokardinfarkt

Durch Myokardischämie (meist infolge eines Koronararterienverschlusses) kommt es zur Schädigung eines Herzmuskelbezirks. Je nach Ausdehnung der Myokardnekrose treten Fieber und Leukozytose auf. Einige Serum-Enzyme sind erhöht. Spezifisch für Herzmuskel-

schädigungen ist ein Anstieg der CPK.

Die Serum-Aminosäuren sind nach einem Herzinfarkt vom 2. bis 20.-24. Tag erhöht (Widomska-Czekajska, 1970). Den höchsten Wert findet man am 2. und 3. Tag. Der transmurale Infarkt führt zu einer ausgeprägteren Hyperaminoacidämie als andere Infarktformen.

Widomska-Czekajska führt den Aminosäuren-Anstieg auf die myokardiale Nekrose und generelle Störungen durch Stress und Gewebehypoxie zurück (siehe auch Kap. 2.6.1. über Schock!).

Es ist bekannt, daß Ischämie die Protein-Synthese am perfundierten Rattenherzen hemmt (Kao, Rannels und Morgan, 1976).
Im anoxischen und ischämischen Herzen (Ratte) steigt der Spiegel der verzweigten Aminosäuren an, vielleicht weil ihre Oxidation gehemmt ist; auch Alanin ist erhöht (Buse, Biggers, Friderici und Buse, 1972).

2.8. Maligne Neoplasien

2.8.1. Verschiedene Tumoren

Der Gesamtorganismus wird durch bösartige Neubildungen allgemein beeinträchtigt. Es kommt oft zu Kachexie (körperliche Schwäche, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, Eiweiß- und Fettverlust, Anorexie, Anämie). Infektionen und Blutverluste führen zu weiterer Schwächung.
Hämatologische Begleiterscheinungen sind bei Zerstörung des Knochenmarks Störungen der Erythropoese und Auftreten unreifer Blutzellen in der Peripherie.
Das Gesamt-Bluteiweiß ist verringert, vor allem Albumin.
Die Globuline nehmen eher zu.

Der Stoffwechsel maligner Neoplasien unterscheidet sich von normalen Geweben. Bösartige Tumoren haben eine wesentlich höhere anaerobe Glykolyse. Auch bei ausreichender Sauerstoffversorgung wird ein Teil ihrer Energie durch Glykolyse produziert.
Bei manchen bösartigen Tumoren hemmt Glucose die Respiration (CRABTREE-Effekt) (alle Befunde in-vitro!). In der Umgebung eines glykolysierenden Tumors wird Milchsäure angereichert.
Einige Tumoren scheinen vermehrt Aminosäuren, Peptide und Proteine aufzunehmen (Tierversuche).
Yamamoto, Aikawa, Matsutaka und Ishikawa (1974) bestimmten die Aminosäure-Aufnahmen durch Walker-Sarkome bei Ratten.
Normalerweise geben Gewebe postabsorptiv Aminosäuren ab (peripher). Bei den Versuchstieren zeigte sich ein deutlicher Glutamin-Verbrauch durch das Tumorgewebe, auch Serin+Asparagin, Alanin und Arginin werden verbraucht. Diese Aminosäuren werden wahrscheinlich zur Nukleinsäure- und Synthese nichtessentieller Aminosäuren herangezogen (Yamamoto et al, 1974).
In-vitro-Versuche an Zajdela-Ascites-Hepatom-Streifen von Tieren ergaben 3fach erhöhte Aminosäure-Aufnahmen im Vergleich zu normalen Leberzellen; von 4 differenzierten Aminosäuren waren sie bei Methionin am größten.(Bhargava, Szafarz, Bornecque und Zajdela,

1975).

Thr	Gly	Ala	Met	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Pro	His	Arg	Lys	Glu	Orn	Tau	
-	-	-	-	n	-	-	-	-		n	n	-	-			1
n	+++	+	+++	n	++	n	+++	+	n	++	--	n		+++	+++	2
+	+	n	n	+	+	+	+	n	+	-	n	n	+	n		3

Tab. 55

1 = Magenkrebs (Fukui, 1969) s.a. Kap. 2.7.4.1.!

2 = hypoglykämischer, mesenchymaler Tumor (Cathélineau, Bousquet, Lesobre, 1972) - 1 Fall

3 = maligne Knochentumoren (Metastasen) (Zender, Courvoisier, 1970)

(nicht nach statistischer Signifikanz geordnet!)

Aus den wenigen vorliegenden Angaben kann man schlecht ein spezifisches „Tumor-Spektrum" konstruieren. Hier sind auf jeden Fall weitere Untersuchungen notwendig.

Wenn man die Aminosäure-Quotienten betrachtet, fällt auf, daß der Glycin/Valin-Quotient bei Neoplasien relativ häufig erhöht ist (wie bei Unterernährung). Ein normaler Quotient schließt natürlich keineswegs eine Erkrankung aus.

Im Einzelnen muß noch erwähnt werden, daß beim hypoglykämischen (extrapankreatischen) Tumor ein kataboler Zustand eine Aminoacidämie zu verursachen scheint, die Glykogenolyse ist gestört (Cathélineau et al, 1972). Ähnliche Aminosäure-Anhäufungen treten beim letalen Schock, Reye's Syndrom, Dimethylnitrosamin-Vergiftung, Laktazidämie und Diabetes mellitus auf.

Beim Magenkrebs nehmen die Aminosäuren Threonin, Alanin, Methionin, Cystin, Leucin und Valin mit der Schwere des Tumors ab (Fukui, 1969).

Beim Melanom ist Threonin um bis zu 600% vermehrt, andere Aminosäuren sind vermindert; bei Versuchstieren verschwindet Glutamin systematisch aus dem Plasma, während Alanin im Verlauf des Tumorwachstums zunimmt (Gegensatz zu Magenkrebs) (Vernon, Spackman und Fitzmaurice, 1973).

Die Tumoren mit Knochenmetastasen führen zu keinerlei stati-

stisch signifikanten Veränderungen des Aminosäurespektrums. Lediglich die Werte einiger Aminosäuren (vor allem Glutamin+Asparagin, Glycin, Isoleucin; schwächer Prolin, Alanin, Valin und Leucin) zeigen eine größere Streuung (Zender et al, 1970). Glutamin und Alanin sind außer Asparaginsäure die wichtigsten Intermediärprodukte des Hydroxyprolin-Metabolismus (Hydroxyprolin wird durch vermehrten Kollagenabbau bei Knochentumoren verstärkt ausgeschieden).

2.8.2. Plasmozytom (multiple Myelome)

Das Plasmozytom ist eine neoplastische Wucherung der Plasmazellen, die immer letal endet. Die Tumorzellen wuchern im Knochenmark; auffallend ist ihre Skelettaggressivität. Die Tumorzellen bilden Paraproteine (pathologische, grobdisperse, globulinähnliche Eiweißkörper) der Klassen G, A, D oder E und/oder L-Ketten. Im Knochenmark wird das myelopoetische Gewebe verdrängt, es resultiert eine Anämie, zum Teil kommt es zu einer Granulozytopenie (gelegentlich Thrombopenie).
Im Skelett entwickelt sich die osteolytische Knochenerkrankung mit Schmerzen in den befallenen Skeletteilen, Hyperkalzämie und Neigung zu Spontanfrakturen.
Die Paraproteine können mit Gerinnungsfaktoren interferieren, dies erklärt die Blutungstendenz. Die Ausscheidung von L-Ketten kann zu Niereninsuffizienz führen.
Das klinische Bild ist charakterisiert durch erhöhte BSG, Schwäche, Gewichtsverlust und Infektanfälligkeit. Im Blutausstrich kann man eine Geldrollenbildung feststellen.

Bei den Plasma-Aminosäuren können keine einheitlichen Veränderungen nachgewiesen werden (Stacher, Stöckl und Weiser, 1967). Die Patienten, bei denen die meisten Aminosäuren im Plasma vermindert sind, zeigen über 70% Plasmazellen im Knochenmarkspunktat. Die Verminderung könnte durch den äußerst beschleunigten Paraproteinaufbau (durch Plasmazellwucherung) verursacht werden (Stacher et al, 1967). Dieser Annahme steht die Beobachtung von

Bertolini und Santagostino (1971) entgegen, daß gerade bei einem nichtsezernierenden (atypischen) Plasmozytom fast alle Plasma-Aminosäuren extrem verringert sind. Bertolini meint, daß durch diesen niedrigen Plasma-Spiegel die Protein-Synthese beeinträchtigt wird. Weitere vier von Bertolini untersuchte Patienten mit Plasmozytom zeigten nur leichte Aminosäure-Veränderungen, sowohl geringe Konzentrationsverminderungen als auch leichte Anstiege. Diese Patienten wurden nicht einzeln aufgeführt.

Thr	Ser	Gly	Ala	Met	Cys	Iso	Leu	Val	Phe	Tyr	Pro	His	Arg	Lys	Glu	
-	n	n	-	-	-	-	-	-	n	+	+	+	+	n	n	1
-	-	-	-	--	--	--	--	--	--	--	-	-	--	--	--	2

Asp	Cit	Orn	Tau	
+	--	++	-	1 = Plasmozytom (Bertolini et al, 1971) 4 Fälle
n	--	--	--	2 = atypisches Plasmozytom (wie 1) 1 Fall

Tab. 56

Die Myelomproteine sind alle verschieden. Daher meint Stacher, daß die Aminosäurekonzentrationen im Plasma durch den unterschiedlichen Aminosäureverbrauch bestimmt werden.

Obwohl die einzelnen Aminosäuren bei Plasmozytom von Patient zu Patient anscheinend sehr unterschiedlich konzentriert sind (zum Teil erhöht, zum Teil erniedrigt), zeigen die Aminosäure-Quotienten erstaunlicherweise mit Ausnahme des Valin/Lysin-Quotienten kein unterschiedliches Verhalten. Mir fällt auf, daß beim Plasmozytom vor allem der Tyrosin/Valin-Quotient erhöht ist (wie bei Citrullinämie, Cystinurie, Insulininjektion, Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit, Lebererkrankungen und Schock). Auffallend konstant sind der Phenylalanin/Tyrosin- und der Glycin/Alanin-Quotient, sie verlassen in keinem Fall den Normalbereich (eigene Berechnungen nach Tabellen von Stacher et al, 1967).

2.9. Infektionen

Das Eindringen von Krankheitserregern in den Körper und deren Vermehrung führt zu Reaktionen im Gewebe. Im Bindegewebe bilden die vermehrten Fibroblasten saure Glykosaminglykane, der Hexosamingehalt steigt auf das 2-4fache. Durch die Zellproliferation erhöht sich die RNA-Konzentration. Der Kollagengehalt des Entzündungsgebietes nimmt um das 2-6fache zu (später Abbau).

Die metabolische Antwort auf generalisierte Infektionen während der klinischen Symptome sind qualitativ ähnlich, relativ stereotyp und nicht spezifisch auf die Ätiologie der Infektion bezogen. Nur das Ausmaß der katabolen Antwort ist abhängig von der Schwere und Dauer der Erkrankung (Beisel, Sawyer, Ryll und Crozier, 1967).

Die Protein-katabolen Zustände durch erhöhte katabole Aktivität der neuroendokrinen Regulation werden von Vaidyanath, Oswald, Trietley, Weissenhofer, Moritz, McMenamy, Birkhahn, Yuan und Border (1976) wie folgt eingeteilt:

a) hyperkataboler Zustand (nicht Glucose-sensibel)
das Zentralnervensystem überspielt die normale metabolische Kontrolle.
erhöht: Glucocorticoide, Noradrenalin, Wachstumshormon, Glucagon
Insulin ist erniedrigt, der Sympathikotonus ist verstärkt, der Parasympathikus zeigt verminderte Aktivität

b) Stress-kataboler Zustand (Glucose-sensibel)
das Zentralnervensystem überspielt zum Teil die normale metabolische Kontrolle.
Glucagon ist erhöht, Insulin normal konzentriert,
die sympathische Innervationsaktivität ist gesteigert,
der Parasympathikus reagiert normal.

c) Hunger-kataboler Zustand (stark Glucose-sensibel)

Bei infektiösen Zuständen liegt auch eine Dysfunktion der Leber

vor (Vaidyanath et al, 1976).

Durch Infektionen wird die Gluconeogenese stimuliert, vor allem aus Alanin (Glucocorticoide und Glucagon wirken entsprechend), vielleicht gibt es einen ketogenen Stimulus (Feigin, Middlekamp und Reed, 1972).

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	(13)	(14)	(15)	(16)
Threonin	-	(+)	--	-	+	-	n	--	-	-	-	n	-	-	-	-
Serin	+		-	-		-	n	+	-	--	-	-	n		(-)	n
Glycin	(+)		--	-		-	n	+	-	-	-	-	++	-	-	n
Alanin	(-)		-	-	-	--	n	-	n	--	-	(-)	-	-	(-)	-
Methionin	-	(-)	n	(-)		-	-	-	-	--	(+)	--	--	-	(-)	-
Cystin				-		-	n	--	+	--	+	(-)	--	-	-	(-)
Isoleucin	--	(-)	-	-	-	--	-	-	-	--	-	(-)	--		(-)	-
Leucin	-	-	-	-	-	--	-	--	-	--	-	-	-	-	(-)	-
Valin	-	-	--	-	-	--	-	--	-	--	-	-	-	-	(-)	-
Phenylalanin		n	-	n		-	-	-	n	--	-	n	-	-	n	-
Tyrosin	n		--	-		-	-	--	n	--	-	(+)	n	-	(-)	-
Prolin		--	-			--	-	+	-	-	-	n	n		-	
Histidin	(-)		-	-	+	-	n	+	-	-	-	-	-	-	-	
Tryptophan				(-)								-	-			-
Arginin		--	-	-	+	-	n	--	-	--	n	-	--	-	-	n
Lysin		-	-	(-)	+	-	(-)	-	-	--	-	(-)	n	-	-	(-)
Glutaminsäure	+		+	(-)	-	-	n		+	--	(+)	(-)	+	n		(-)
Asparaginsäure	+		-	--		--	n			n		n		+		
Ornithin				-	+		-	--	-	--	n		n	-	(-)	(+)

Tab. 57 Erläuterungen auf der nächsten Seite!

zu Tab. 57:

(3), (6), (8), (9), (10), (13) und (14) sind nicht nach statistischer Signifikanz geordnet.

(1) = Infantile Gastroenteritis - Serum (Al-Nagdy, Refai und Khattab, 1974)

(2) = vermehrtes Bakterienwachstum im Dünndarm (Yap, Hafkenscheid, van Tongeren und Trijbels, 1974) - Serum (1973)

(3) = Virus-Enteritis, Schwein (Isoun, Whitehair und Bergen,

(4) = experimentelles Phlebotomen- (Pappataci-) Fieber, Mensch (Wannemacher, Pekarek, Bartelloni, Vollmer und Beisel, (1972)

(5) = Sepsis, Hund (Vaidyanath et al, 1976) (1972)

(6) = Myokarditis durch Coxsackie B_3-Virus, Maus (Feigin et al,

(7) = geschlechtsspezifischer Unterschied, Frauen im Vergleich zu Männern - Serum (Liappis, 1972)

(8) = Kwashiorkor (Smith, Pozefsky und Chhetri, 1974)

(9) = Veränderungen beim alten Mann (Bertolini, Santagostino, Barbiano, Belgioioso di Belgioios, 1972)

(10)= atypisches (nichtsezernierendes) Plasmozytom (Bertolini und Santagostino, 1971)

(11)= chronische Niereninsuffizienz (Held, Winkelmann, Finke, von Dehn, Seyffart und Gurland, 1974)

(12)= Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit (Plum, 1975)

(13)= Störungen im B_{12}-Metabolismus - 1Fall - (Levy, Mudd, Schulman, Dreyfus und Abeles, 1970)

(14)= Insulin i.v. (Zimmermann-Telschow, Herberg, Gries, Bethge und Zimmermann, 1969)

(15)= Glucagon-Applikation (Landau und Lugibihl, 1969)

(16)= Chorea Huntington (Perry, Diamond, Hansen und Stedman, (1969)

Man kann aus Tab. 57 erkennen, daß es durch bakterielle oder virale Infektionen so gut wie immer zu einer Hypoaminoacidämie kommt; oft ist diese schon vor Auftreten klinischer Symptome meßbar.

Bei Typhus kommt es während der Inkubationszeit zu einem leichten (signifikanten) Anstieg der Aminosäuren (Vollblut), vielleicht durch Stickstoffretention; mit Auftreten der klinischen Erkrankung folgt ein steiler Abfall. Die Tagesperiodik dreht sich dabei um (Nachmittagswerte niedriger als Morgenwerte) (Feigin, Klainer, Beisel und Hornick, 1968). Es ist deutlich zu erkennen,

daß die metabolischen Veränderungen schon in der Inkubationszeit einsetzen.

Bei der Coxsackie-B$_3$-Myokarditis (Maus) fallen die Aminosäurekonzentrationen schon 15 Minuten nach der Ansteckung ab (Feigin et al, 1972).
Das Phlebotomen-Fieber des Menschen (kurzandauerndes Fieber mit Kopf-, Rücken- und Gelenkschmerzen, durch Arbovirus-Art verursacht (Überträger = Sandfliegen = Phlebotomen) senkt die Aminosäuren um bis zu 72% ab. Gleichzeitig nimmt der Appetit der Patienten ab, es kommt zu Gewichtsverlust. Nur Phenylalanin zeigt nach der anfänglichen Abnahme eine Zunahme um 150% am 4. Tag (Wannemacher et al, 1972).

Die Veränderungen bei infantiler Gastroenteritis spiegeln eher die durch Malabsorption und Erbrechen verursachte Mangelernährung (Al-Nagdy et al, 1974) wider.

Beim Schwein werden die Aminosäuren, die schon durch Mangelernährung gesenkt werden, durch die Infektion weiter erniedrigt, Unterernährung und Infektionen potenzieren sich (Isoun et al, 1973).

Weitere Ergebnisse in Tab. 57!

Die Aminosäure-Veränderungen bei Infektionen sind anders als bei Fasten. Das Aminosäurespektrum weist gewisse Parallelen zu Kwashiorkor (Kwashiorkor geht oft mit Infektionen einher), den Veränderungen im Alter, bei atypischem Plasmozytom, Niereninsuffizienz, Störungen im B_{12}-Metabolismus, Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit, Chorea Huntington und den geschlechtsspezifischen Unterschieden (Frauen im Vergleich zu Männern) auf. (Tab. 57!)

Von den Hormonen Insulin und Glucagon ist bekannt, daß sie ähnliche Hypoaminoacidämien verursachen.

Bei den Aminosäure-Quotienten sind am auffälligsten die immer zu beobachtende Erhöhung des Phenylalanin/Tyrosin-Quotienten und der niedrige Valin/Glycin-Quotient. Patienten mit Nierenversagen (unter proteinarmer Diät) und Probanden, die 2 Wochen proteinfrei gelebt haben, zeigten ähnliche Quotienten (nicht nach Fa-

sten!) (eigene Berechnung).

Al-Nagdy (1974) meint, der Alanin/Glycin-Quotient sei bei Infektionen erniedrigt. Dies ist nicht immer der Fall. Vielleicht hängt dieses Absinken von der Schwere der Krankheit ab.

Nach Isoun et al (1973) ist ein hoher Alanin/Arginin-Quotient typisch für Infektionen. Dies ist zweifelsohne nicht falsch, obwohl die zuerst erwähnten Quotienten-Veränderungen konstanter und ausgeprägter zu sein scheinen.

Der katabole Zustand des Gesamtorganismus steht als Ursache der biochemischen Veränderungen im Vordergrund.
Im Urin wird 3-Methylhistidin vermehrt ausgeschieden (beim Phlebotomen-Fieber). 3-Methylhistidin ist eng mit dem Katabolismus der kontraktilen Proteine Aktin und Myosin verbunden (Wannemacher, Dinterman, Pekarek, Bartelloni und Beisel, 1975). 3-Methylhistidin kann nicht für die Proteinsynthese wiederverwendet werden.
Sonst ist die Aminosäurenausscheidung nicht erhöht, zumindest beim Phlebotomen-Fieber fällt sie als Ursache der Verminderungen im Plasma aus.

Als weitere Ursache der Aminosäure-Abnahmen im Blut kommt eine vermehrte Aufnahme durch die Zelle in Frage (Wannemacher et al, 1975). Wannemacher nimmt an, daß diese Abnahmen durch einen infektionsbedingten Mediator vermittelt werden (ähnlich wie die endogenen Proteine aus Leukozyten, die Serum-Zn und -Eisen senken). Auch die Glucagon-Erhöhung spielt sicher eine Rolle (regt Gluconeogenese an). Adrenalin ist wahrscheinlich weniger bestimmend (Feigin et al, 1968).

Untersuchungen am septischen Hund (Vaidyanath et al, 1976) ergaben, daß bei Sepsis der Aminosäuren-Austausch zwischen Blut und Leber verringert ist, in den übrigen inneren Organen dagegen normal bleibt (Bestimmungen mit markierten Aminosäuren). Weiter wird von einem erhöhten Alanin-Metabolismus im Gewebe berichtet.

3. Z U S A M M M E N F A S S U N G

3.1. Die einzelnen Aminosäuren und ihre Abweichungen

Der Stoffwechsel der Aminosäuren stellt eine Gesamtheit dar, so daß aus Abweichungen von der Norm einer einzelnen Aminosäure kaum diagnostische oder gar ätiologische Aussagen hergeleitet werden können. Allenfalls kann das Verhalten einer Gruppe verwandter Aminosäuren einige Aufschlüsse geben. Unter diesem Aspekt soll in dieser Zusammenfassung der Versuch unternommen werden, einigen Regeln nachzuspüren, die sich bei gruppenweisem Betrachten der Aminosäuren im Zusammenhang mit Erkrankungen abzeichnen. Bei einer derartigen Betrachtungsweise dürfen auch Besonderheiten einzelner Aminosäuren herausgestellt werden, zumal sich nicht alle Aminosäuren charakteristischen Gruppen zuordnen lassen.

3.1.1. Glycin, Serin, Threonin

Glycin ist an zahlreichen Biosyntheseprozessen beteiligt. Im ZNS soll es Neurotransmitter sein (Logan und Synder, 1971). Auffallend ist, daß Glycin im Gegensatz zu den meisten anderen Aminosäuren bei langem Fasten und Eiweißmangel im Plasma vermehrt ist. Andererseits ist es bei Fettsucht verringert. Möglicherweise hat Glycin hier sogar eine Regulationsfunktion (S. 76). Glycin ist auch erhöht bei Störungen des Vitamin B_{12}-Metabolismus (im Gegensatz zu Serin und Threonin) und des Harnstoffzyklus. Eine deutliche Zunahme findet man nach einer intravenösen Alanin-Injektion. Es besteht eine Korrelation zum Intelligenzquotienten bei Mädchen (Kap. 2.1.2.7.). Bei Insulinom-Patienten ist der Glycin-Spiegel hoch, jedoch sowohl nach einer Insulin-Injektion als auch bei Diabetikern vermindert (!). Bei Gicht-Kranken ist Glycin die einzige signifikant verminderte Aminosäure. Vielleicht besteht hier ein Zusammenhang zum Purin-Aufbau.

Der Serin-Spiegel nimmt im Alter bei Männern und Frauen ab,

Glycin dagegen nur beim Mann. Übergewicht führt offensichtlich zu einer Zunahme des Serins, Glycin nimmt dabei ab. Bei Mangelernährung kann Serin erhöht sein, allerdings nicht so deutlich wie Glycin.

Der Plasma-Threonin-Spiegel ist bei Lebererkrankungen erhöht. Auch die Applikation von synthetischen Östrogenen führt zu einem Anstieg. Nach langem Fasten Übergewichtiger nimmt der Threonin-Spiegel zu. Bei Unterernährung und Kwashiorkor ist er im Gegensatz zu Glycin und Serin deutlich vermindert.

3.1.2. Alanin

Alanin dürfte eine „Endstufe" der Transaminierungsvorgänge sein (S.10). Es dient als Transportmittel der Aminogruppen aus peripheren Geweben in die Leber. Alanin wird zur Neubildung von Glucose verwendet oder im Citratzyklus umgesetzt. Unter allen Aminosäuren unterliegt es dem stärksten Transfer vom Muskelgewebe zur Leber.
Nach körperlicher Belastung (S. 24), Dexamethason-Zufuhr sowie beim Cushing-Syndrom ist Alanin die einzige Aminosäure, die deutlich zunimmt. Bei erhöhtem Glucocorticoid-Spiegel ist Alanin sogar die einzige signifikant veränderte Aminosäure im Plasma (S. 40). Vielleicht spielt die gesteigerte Gluconeogenese hier die entscheidende Rolle.
Nach langem Fasten nimmt der Alanin-Spiegel deutlich ab (S. 65). Abnahmen registriert man auch bei chronischen Leukosen. Der Plasma-Alanin-Spiegel nimmt bei Störungen des Harnstoffzyklus, M. Bechterew und der endemischen Balkannephropathie zu.

3.1.3. Valin, Leucin, Isoleucin

Diese essentiellen Aminosäuren haben eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette. Ihr Abbau findet vor allem in der Peripherie statt (Miller, L.L., 1962 und Elwyn, 1970).
Die verzweigten Aminosäuren sind bei Männern im allgemeinen höher konzentriert als bei Frauen (S. 14). Auch bei Fettsucht,

Diabetes und nach Gamma-Bestrahlung liegen die Werte über der Norm. Im letalen Schock ist vor allem Leucin erhöht. Einen isolierten Leucin-Anstieg sieht man beim M. Bechterew.
Unter kurzem Nahrungsentzug tritt zunächst eine Vermehrung der verzweigten Aminosäuren im Plasma auf, bei langandauernden Mangelzuständen sinken diese aber weit unter Normwerte ab. Von Insulin ist bekannt, daß es den Leucin- und Valin-Spiegel senkt. Bei Leberschäden und in der Gravidität sind alle verzweigten Aminosäuren vermindert. Auch bei Enteritiden und Nierenschäden ist diese Tendenz zu beobachten. Interessant ist, daß nach einer Alanin-Injektion Valin deutlich ansteigt, während Isoleucin und Leucin in ihren Plasma-Konzentrationen eher sinken.

3.1.4. Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure, Asparagin

Diese Aminosäuren haben an den Transaminierungsvorgängen großen Anteil (s.a. S. 103). Glutaminsäure und Asparaginsäure sollen Neurotransmitter des ZNS sein (Logan und Synder, 1971). Der Aminosäurepool des Gehirn besteht hauptsächlich aus Glutamin, wobei der größte Teil Stoffwechsel-inaktiv ist (S. 110). Asparaginsäure ist von allen Aminosäuren der stärkste Glucagon-Stimulator.
Bei der Mehrzahl der vorliegenden Arbeiten wurden nicht alle Aminosäuren dieser Gruppe bestimmt, bei einigen überhaupt keine. Die meisten Angaben existieren über Glutaminsäure.
Glutaminsäure ist bei alten Menschen erhöht. Dies könnte auf eine Aktivitätsabnahme wichtiger Zyklen hinweisen. Bei Patienten mit Leukosen oder Enteritiden sind Glutaminsäure und Asparaginsäure erhöht. Auch Kwashiorkor-Kinder und Gicht-Kranke weisen erhöhte Plasma-Glutamin-Spiegel auf. Der Glutamin-Metabolismus ist bei Hyperurikämie vielleicht gestört. Asparaginsäure wurde hier nicht bestimmt. Bei Lebererkrankungen zeigen diese Aminosäuren kein einheitliches Bild. Asparaginsäure ist auch bei Asbestose und Rheumatoider Arthritis sowie unter physiologischem LH-Einfluß (S. 139) erhöht.

3.1.5. Arginin

Zwischen dem Stoffwechsel von Prolin, Glutaminsäure und Arginin besteht ein enger Zusammenhang.
Arginin ist von allen Aminosäuren der stärkste ß-Zell-Stimulator. Bei Epilepsie ist es verringert. Durch Insulin wird es leicht, durch Glucagon und Progesteron deutlich, gesenkt. Interessant ist das Verhalten im letalen Schock: Arginin und Citrullin sind die einzigen Aminosäuren, die hier im Plasma erniedrigt sind, alle anderen sind z.T. erheblich erhöht. Dies deutet auf eine Störung des Harnstoffzyklus hin (s.a. S. 57).
Bei Laktazidämie ist Arginin die einzige Aminosäure, die Normalwerte unterschreitet.

3.1.6. Lysin

Lysin ist eine essentielle Aminosäure, die an reversiblen Transaminierungen nicht teilnimmt.
Der Lysin-Spiegel nimmt im Alter anscheinend ab (S. 20). Während Lysin im nicht tödlich verlaufenden Schock erniedrigt ist, ist es während des letalen Schocks erhöht. Auch bei Arteriosklerose-Patienten wird es vermehrt im Plasma nachgewiesen.

3.1.7. Methionin, Cystein und Cystin (Taurin)

Der Methionin-Spiegel im Plasma ist bei Leberschäden immer erhöht. Dies ist ein äußerst charakteristisches Merkmal.
Der Cystin-Spiegel nimmt das ganze Leben über zu und liegt im Alter signifikant über jugendlichen Werten. Auch bei chronischer Niereninsuffizienz und Leukosen sieht man eine Zunahme. Eine Abnahme läßt sich bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis beobachten. Besonders dramatisch sind die Cystin-Abnahmen in der Gravidität und bei Kwashiorkor (stärker als Methionin).

3.1.8. Phenylalanin und Tyrosin

Phenylalanin und Tyrosin sind im Alter und bei Fettsucht erhöht. Eine Zunahme ist auch charakteristisch für Leberschäden, wobei Tyrosin stärker ansteigt als Phenylalanin. Beim Porto-Cavalen Shunt im Tierversuch sind die Werte besonders hoch. Im Schock ist Phenylalanin deutlicher erhöht als Tyrosin (O_2-Mangel!). Auch bei Leukosen steigt die Phenylalanin-Konzentration an. Eine dramatische Zunahme zeigt natürlich die Phenylketonurie. Tyrosin wird durch sythetische Östrogene gesenkt. Der Tyrosin-Tagesrhythmus ist bei der endogenen Depression gestört.

3.1.9. Tryptophan

Der Tryptophan-Spiegel im Blut variiert sehr stark. Über Schizophrenie und Tryptophan-Metabolismus siehe Seite 117!
Es gibt eine Korrelation zwischen dem Plasma-Tryptophan-Spiegel und dem Intelligenzquotienten bei Jungen. Bei Asbestose-Kranken ist die Tryptophan-Konzentration stark erhöht. Einen Anstieg findet man auch bei akuten Leukosen (S. 102). Leider wird Tryptophan wegen analytischer Schwierigkeiten nur in wenigen Arbeiten bestimmt. Man kann deshalb nicht überblicken, in welchem Umfang physiologische bzw. pathologische Situationen den Tryptophan-Spiegel verändern.

3.1.10. Histidin

Auch der Plasma-Spiegel des Histidins variiert sehr stark. In vitro ist Histidin ein Inhibitor der Protein-Synthese (S. 52). Histidin ist bei Kwashiorkor-Kindern erhöht, ebenso bei Diabetikern. Durch Insulin wird die Konzentration gesenkt. Im nicht tödlich verlaufenden Schock ist Histidin erniedrigt, im letalen Schock stark erhöht.

3.1.11. Prolin, Hydroxyprolin (=Iminosäuren)

Der Plasma-Prolin-Spiegel zeigt zwischen Eltern und ihren Kindern eine statistisch signifikante Korrelation (außer Mutter - Sohn). Prolin ist anscheinend bei Frauen allgemein niedriger konzentriert als bei Männern. Besonders reduziert ist es in der Schwangerschaft. Deutlich erhöht ist Prolin bei der endemischen Balkan-Nephropathie. Im nicht tödlich verlaufenden Schock liegt Prolin eher vermindert vor, im letalen Schock ist es stark vermehrt. Eine Alanin-Injektion erhöht des Prolin-Spiegel. Auch bei Kwashiorkor und M. Wilson (1 Patient) ist Prolin erhöht.

3.1.12. α-Aminobuttersäure

α-Aminobuttersäure nimmt im Schock deutlich zu. Bemerkenswert ist der starke Anstieg bei Diabetikern.

3.1.13. Nachtrag

Man sollte noch auf folgende Untersuchungsergebnisse aufmerksam machen:

1. Bei Lebercirrhose nehmen die Aminosäuren Threonin, Alanin, Methionin, Phenylalanin und Tyrosin mit der Schwere der Erkrankung zu.
2. Beim Magenkarzinom sinken die Aminosäuren Threonin, Alanin, Cystin, Methionin und Valin mit der Schwere der Erkrankung ab.
3. Allgemeine Aminosäure-Verminderungen findet man bei Frauen im Vergleich zu Männern, bei Patienten mit Infektionskrankheiten (mit Einschränkungen), bei Chorea Huntington sowie Glucagon- und Progesteron-Applikationen.
4. Allgemeine Zunahmen der Aminosäure-Spiegel zeigen sich unter Aspariginase-Therapie, bei einem hyperglykämischen Tumor, im letalen Schock (außer Arginin), bei Citrullinämie (außer Ornithin und Arginin), Bei Laktazidämie (außer Arginin) und dem Reye's Syndrom. Nach Operationen mit extrakorporalem

Kreislauf sind alle Aminosäuren maximal erhöht.

Weitere Zusammenhänge gehen aus den einzelnen Kapiteln hervor.

3.2. Die Aminosäure-Quotienten

In gewissem Sinne spiegeln auch einige Quotienten zwischen einzelnen Aminosäuren eine Art Gruppenverhalten wider, diesmal jedoch nicht so sehr im Hinblick auf ihre physiologisch-chemische Verwandtschaft, als vielmehr im Sinne einer unterschiedlichen Auswirkung bestimmter Stoffwechselanomalien. Die Aminosäure-Quotienten sind oft aussagekräftiger als einfache Konzentrationsangaben.
Um einen Aminosäure-Quotienten zu errechnen, werden die molaren Konzentrationen durcheinander dividiert.

3.2.1. Valin/Lysin (normal: 1,0 - 1,8)

Ein verminderter Valin/Lysin-Quotient weist auf eine katabole Stoffwechsellage hin. Sowohl nach langem Fasten als auch bei Proteinmangel und bei Infektionen ist der Quotient erniedrigt. Auch eine Prednisolon-Zufuhr führt zu einem niedrigen Wert. Interessant ist, daß Insulin diesen Quotienten senkt, sowohl nach exogener Zufuhr als auch beim Insulinom. Außerdem sind die Werte extrem niedrig beim Reye's Syndrom, bei der Hyperammonämie, bei der Hyperglycinämie und beim atypischen Plasmozytom. Ein Patient, der „Sanabolicum" i.m. bekam, zeigte eine Erhöhung.

3.2.2. Glycin/Valin (0,4 - 1,5)

Ein erhöhter Glycin/Valin-Quotient weist auf Proteinmangel hin. Auch Glucocorticoide führen zu einer Verschiebung zugunsten des Glycins. Patienten mit Enteritiden, Chorea Huntington, Citrullinämie und malignen Neoplasien haben einen hohen Glycin/Valin-Quotienten.

3.2.3. Phenylalanin/Tyrosin (0,7 - 1,1)

Dieser Quotient gibt Auskunft über die Phenylalanin-Hydroxylase, die beide Aminosäuren verbindet. Bei Phenylketonurie-Kranken erreicht der Quotient Werte bis über 50. Eine Erhöhung findet man bei Schwangeren und nach Progesteron-Zufuhr. Auch der schwere traumatische Schock, Operationen, Proteinmangel und Infektionen führen zu einer Zunahme. Der Anstieg ist bei Leukosen und Arteriosklerose weniger ausgeprägt. Einen erniedrigten Wert findet man bei fast allen schweren Lebererkrankungen; der Quotient sinkt mit der Schwere der Erkrankung.

3.2.4. Ornithin/Arginin (0,5 - 1,1)

Dieser Quotient gibt Auskunft über den Harnstoffzyklus.
Bei der Citrullinämie ist er erhöht. Auch Glucocorticoide führen zu einem Anstieg. Hohe Werte sieht man außerdem bei der Duchenne Dystrophie, beim letalen Schock und beim M. Wilson (1 Patient). Bei Schwangeren und unter oralen Kontrazeptiva ist der Quotient erniedrigt.

3.2.5. Alanin/Arginin (2,9 - 5,2)

Bei diesem Quotienten ist die physiologische Streuung sehr groß. Deshalb geben nur besonders deutliche Abweichungen Hinweise auf eventuelle Zusammenhänge.
Der Alanin/Arginin-Quotient ist bei Magenulcus-Patienten und nach Operationen erhöht. Auch bei Lebererkrankungen (S. 121) und Proteinmangel steigt er an. Auffallend sind die extrem hohen Werte im Schock. Glukagon-Zufuhr führt zu einer Erhöhung innerhalb des Normbereiches.

3.2.6. $\frac{1}{2}$ Cystin/Taurin (0,6 - 2,1)

Dieser Quotient könnte Auskunft über Störungen im Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren geben. Auch hier ist die physio-

logische Streuung relativ groß. Da diese Aminosäuren nicht so häufig bestimmt werden, liegen nur wenige Quotienten vor. Glucocorticoide erhöhen den Quotienten. Er weist auch bei akuten Leukosen, chronischer Niereninsuffizienz, Cystinurie und dem Mc'Ardle's Syndrom hohe Werte auf. Auffallend ist vor allem der deutliche Abfall nach exogener Insulinzufuhr.

3.2.7. Tyrosin/Valin (0,2 - 0,34)

Sowohl die exogene Insulinzufuhr als auch das Insulinom führen zu einer Erhöhung dieses Quotienten. Bei Diabetikern ist er verringert. Ein hoher Tyrosin/Valin-Quotient ist außerordentlich typisch für Lebererkrankungen unterschiedlichster Form. Ferner kann man bei Enteritiden, dem Plasmozytom, der Citrullinämie und der Spielmeyer-Vogt-Batten-Krankheit sowie im Schock Zunahmen beobachten.

3.2.8. Glycin/Serin (1,4 - 2,4)

Citrullinämie, Hyperglycinämie, Schizophrenie, Knochenmetastasen und Vitamin B_6-Mangel führen zu einer Erhöhung dieses Quotienten. Niedrige Werte bekommt man bei Frauen unter oralen Kontrazeptiva, Leuten mit Übergewicht, Patienten mit Magen-Krebs, Duchenne Dystrophie und nach Operationen am offenen Herzen.

3.2.9. Glycin/Alanin (0,5 - 1,2)

Dieser Quotient ist in der Schwangerschaft und im schweren Schock erniedrigt, bei langem Fasten erhöht.

3.2.10. Threonin/Tyrosin (1,9 - 3,5)

Auffallend an diesem Quotienten ist, daß er vor allen durch exogene Östrogen-Zufuhr erhöht wird. Auch die intravenöse Alanin-Applikation führt zu einer Zunahme. Nach Glucagon-Zufuhr, beim

Plasmozytom, bei Enteritiden und im Schock sowie nach Operationen nimmt der Quotient eher ab. Die Citrullinämie führt zu ganz geringen Werten. Bei Lebererkrankungen ist der Threonin/Tyrosin-Quotient fast immer erniedrigt. Das Ausmaß der Abnahme ist ein Indikator für die Schwere der Lebererkrankung.

3.3. Konsequenzen

Die Durchsicht der Literatur hat gezeigt, daß es charakteristische Muster der Plasma-Aminosäuren-Konzentrationen und bestimmter Relationen hierzu gibt, die nicht nur wertvolle differentialdiagnostische Indikatoren darstellen, sondern auch für die ätiologische bzw. pathogenetische Erforschung Bedeutung haben. Das Material reicht bereits aus, um im Falle von Noxen mit unbekannter oder multifaktorieller (z.B. unkontrolliertes Trauma) Genese die spezielle pathophysiologische Situation durch Vergleich mit bekannten Profilen abzugrenzen. Darüber hinaus ermöglicht die Kenntnis der einzelnen Aminosäure-Konzentrationen bei gegebener Erkrankung oder sogar bei gegebener Phase einer Erkrankung die Konzipierung von Nährgemischen bzw. Nährlösungen, in denen subnormal vertretene Aminosäuren verstärkt, dagegen mit erhöhten Konzentrationen auftretende Aminosäuren, vor allem solche mit toxischer Potenz wie z.B. Phenylalanin, vermindert berücksichtigt werden.

Literaturverzeichnis

Die Einleitungen zu den speziellen Kapitel wurden in Anlehnung an folgende Lehrbücher und Nachschlagwerke geschrieben:

Buddecke, E.	Grundriß der Biochemie Walter de Gruyter & Co, Berlin 3. Auflage, 1973
Eder, M. und Gedigk, P.	Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 29. Auflage des Lehrbuches von H. Hamperl, 1974
Karlson, P.	Kurzes Lehrbuch der Biochemie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 7. Auflage, 1970
„MSD"	MSD-Manual der Diagnostik und Therapie Urban & Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 2. Auflage, 1975
Pschyrembel, W.	Klinisches Wörterbuch Walter de Gruyter & Co, Berlin 185.-250. Auflage, 1969
Rapoport, S. M.	Medizinische Biochemie VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 5. Auflage, 1973
Siegenthaler, W.	Klinische Pathophysiologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2. Auflage, 1973
Wiesman, E.	Medizinische Mikrobiologie Georg Thieme Verlag, Stuttgart 3. Auflage, 1974
Zilliken, F.	Biochemie, Integration von Morphologie, Funktion und Regulation F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1. Auflage, 1974

Adibi, S.A.
1971
Interrelationships between level of amino acid in plasma and tissues during starvation
Am. J. Physiol. 221 (2), 829-838

Adibi, S.A.
1968
Influence of dietary deprivations on plasma concentration of free amino acids of man
J. Appl. Physiol. 25 (1), 52-57

Adibi, S.A. und Drash, A.L.
1970
Hormone and amino acid levels in altered nutritional states
J. Lab. Clin. Med., 76 (4), 722-32

Adibi, S.A.; Modesto, T.A.; Morse, E.L. und Amin, P.A.
1973
Amino acid levels in plasma, liver, and skeletal muscle during protein deprivation
Am. J. Physiol. 225, 408-414

Adibi, S.A.; Morse, E.L. und Amin, P.M.
1975
Role of insulin and glucose in the induction of hypoaminoacidemia in man: studies in normal, juvenile diabetic, and insulinoma patients
J. Lab. Clin. Med. 86, 395-409

Aguirre, A.; Yoshimura, N.; Westman, T. und Fischer, E.
1974
Plasma amino acids in dogs with two experimental forms of liver damage
J. Surg. Res. 16 (4), 339-45

Ahlborg, G.; Felig, P.; Hagenfeldt, L.; Hendler, R. und Wahren, J.
1974
Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids, and amino acids
J. Clin. Invest. 53,2 1080-90

Allen, D.W.
1960
Amino acid accumulation by human reticulocytes
Blood, 16, 1564-71 zitiert in: Seip et al, 1975

Alexander, H.L.; Curtis, G.C.; Sprince, H. und Crosleym, A.P. Jr.
1963
L-methionine and L-tryptophane feedings in non-psychotic and schizophrenic patients with and without tranylcpromine
J. Nervous Mental Disease 137, 135
zitiert in: Domino et al, 1974

Aoki, T.T.; Muller, W.A.; Brennan, M.F. und Cahill, G.F. Jr.
1973
Blood cell and plasma amino acid levels across forearm muscle during a protein meal
Diabetes, 22, 768-75

Aoki, T.T.; Toews, C.J.; Rossini, A.A.; Ruderman, N.B. und Cahill, G.F. Jr.
1975
Glycogenic substrate levels in fasting man
Adv. Enzyme Regul., 13, 329-36

Arhammar, G.; Bjoernesjoe, K.B.; Jagenburg, R. und Mellander, O. 1972	Plasma and erythrocyte amino acids during treatment of protein calorie malnutrition. C.N.U. Report 56 Acta Paediatr. Scand., 61, 145-8
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 a	A study of plasma free amino acid levels. I. Study of Factors affecting validity of amino acid analyses Metabolism, 22 (4), 549-60
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 b	A study of plasma free amino acid levels. IV. Characteristic individual levels of the amino acids Metabolism, 22, 821-5
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 c	A study of plasma free amino acid levels. II. Normal values for children and adults Metabolism, 22, 561-569
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 d	Plasma free amino acid levels. III. Variations during growth and aging. Metabolism, 22, 571-8
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 e	A study of Plasma free amino acid levels. VII. Parent-child and sibling correlations in amino acid levels Metabolism, 22, 1263-68
Armstrong, M.D. und Stave, U. 1973 f	A study of plasma free amino acid levels. V. Correlations among the amino acids and between amino acids and some other blood constituents Metabolism, 22, 827-33
Armstrong, M.D.; McCall, R.B. und Stave, U. 1973	A study of plasma free amino acid levels. 8. The relationship between plasma amino acid levels and I.Q. test performance Metabolism, 22, 1437-41
Aylward, M. und Maddock, J. 1973	Total and free-plasma tryptophan concentrations in rheumatoid disease J. Pharm. Pharmacol., 25, 570-2
Backman, L.; Hallberg, D. und Kallner, A. 1975	Amino acid pattern in plasma before and after jejuno-ileal shunt operation for obesity Scand. J. Gastroenterol. 10, 811-6
Baertl, J.M.; Placko, R.P. und Graham, G.G. 1974	Serum proteins and plasma free amino acids in severe malnutrition Am. J. Clin. Nutr., 27, 733-42

Bagdade, J.D.; Bierman, E.L. und Porte, D. Jr. 1970
Are plasma amino acid levels elevated in obesity? N. Engl. J. Med. 282, 166

Bagdade, J.D.; Bierman, E.L. und Porte, D. Jr. 1969
Diabetes, 18, 759-772 zitiert in: Bagdade et al, 1970

Ballard, F.J.; Filsell, O.H. und Jarrett, I.G. 1976
Amino acid uptake and output by the sheep hind limb Metabolism, 25 (4), 415-18

Bank, W.J.; Rowland, L.P. und Ipsen, J. 1971
Amino acids of plasma and urine in diseases of muscle Arch. Neurol., 24, 176-186

Barber, G.W. und Spaeth, G.L. 1969
The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine J. Pediatr. 75 (3), 463-78

Barkulis, S.S.; Geiger, A.; Kawakita, Y. und Aguilar, V. 1960
A study on the incorporation of ^{14}C derived from glucose into the free amino acids of the brain cortex J. Neurochem., 5, 339 zitiert in: Hoyer, 1970

Beisel, W.R.; Sawyer, W.D.; Ryll, E.D. und Crozier, D. 1967
Metabolic effects of intracellular infections in man Ann. Int. Med, 67, 744-79 zitiert in: Feigin, Klainer, Beisel und Hornick, 1968

Bejar, R.L.; Smith, G.F.; Park, S. et al 1967
Cerebral gigantism: Concentration of amino acids in plasma and muscle J. Pediatr., 76, 105-11 zitiert in: Bank et al, 1971

Bell, A.W.; Gardner, J.W.; Manson, W. und Thompson, G.E. 1975
Acute cold exposure and the metabolism of blood glucose, lactate and pyruvate, and plasma amino acids in the hind leg of the fed and fasted young ox Br. J. Nutr., 33, 207

Bergenstahl, D.M.; Landau, R.L.; Kirsner, J. und Lugibihl, K., 1951
Effects of ACTH and related hormones on amino-acid metabolism. Proc. 2nd clin. ACTH Conference, Blakiston, Co., Philadelphia 1, 250 zitiert in: Oepen, Oepen und Fuchs, 1969

Berl, S.; Takagaki, G.; Clarke, D.D. und Waelsch 1963
Metabolic compartments in vivo. Ammonia and glutamic acid metabolism in brain and liver J. Biol. Chem., 237, 2562 zitiert in: Hoyer, 1970

Berson, E.L.; Schmidt, S.Y. Rabin, A.R. 1976
Plasma amino-acids in hereditary retinal disease Brit. J. Ophthal., 60, 142-47

Bertolini, A.M.; Barbiano di Belgioioso, G.; Santagostino, A. und Surian, M. 1971	Aminoacidi liberi plasmatici nel diabetico non trattado Acta Diabetol. Lat., 8, 295-310
Bertolini, A.M. und Santagostino, A. 1971	Descrizione di un caso di plasmocitoma atipico "non secernente" Determinazione degli aminoacidi liberi plasmatici Haematologica, 56 (7-8), 304-14
Bertolini, A.M.; Santagostino, A.; Barbiano, G. und Belgioioso di Belgioios 1972	The behavior of free aminoacids in the plasma of the aged Gerontol. Clin. (Basel), 14, 43-55
Bhargava, P.M.; Szafarz, D.; Bornecque, C.A. und Zajdela, F. 1976	A comparison of the ability of normal liver, a premalignant liver, a solid hepatoma and the Zajdela Ascitic Hepatoma, to take up amino acids in vitro J. Membrane Biol. 26, 31-41
Bickel, H.; Feist, D.; Müller, H. und Quadbeck, G. 1969	Germ. Med. Mth. 14, 101 zitiert in: Berson et al, 1976
Biebuyck, J.; Fischer, J.E.; Dedrick, S. et al 1975	Brain energy intermediates in acute hepatic coma.in: Williams, R., and associates editors: Artificial liver support. Zunbridge Wells, Kent, 1975, Pitman Medical Publishers, p. 51 zitiert in: Fischer, Funovics et al, 1975
Birkmayer, W. 1966	Die Objektivierung des antidepressiven Effektes Proc. of Fourth World Congress of Psychiatry, Madrid 1966; zitiert in: Birkmayer und Linauer, 1970
Birkmayer, W. und Linauer, W. 1970	Störung des Tyrosin- und Tryptophanmetabolismus bei Depression Arch. Psychiatr. Nervenkr., 213 377-87
Birkmetov, G.N. 1971	Change in the level of free amino acids in the blood during rapid and slow massive blood loss and resection of the liver Englische Zusammenfassung aus russischem Orginal: Tr., Voronezh. Gos. Med. Inst. 84 (2), 141-6 Chemical Abstracts 79/76479 q
Björnesjö, K.B. 1965	Uptake of labbelled amino acids into human erythrocytes in vitro Clin. Chim. Acta, 11, 197-204

Björnesjö, K.B.; Jarnulf, B. und Lausing, E. 1968	Uptake of labelled amino acids into human erythrocytes in disease Clin. Chim. Acta, 20, 23-27 zitiert in: Seip et al, 1975
Blackshear, P.J. und Alberti, K.G.M.M. 1975	Sequential amino acid measure during experimental diabetic ketoacidosis Am. J. Physiol. 228 (1), 205-11
Brodehl, J. und Gellissen, K. 1970	Nierenfunktion und renaler Transport der Aminosäuren bei der unbehandelten Phenylketonurie Monatsschr. Kinderheilkd., 118, 328
La Brosse, E.H.; Beech, J.A.; McLaughlin, J.S.; Mansberger, A.R.; Keene, W.D. und Cowley, R.A. 1967	Plasma amino acids in normal humans and patients with shock Surg. Gynecol. Obstet., 125, 516 bis 520
Buse, M.G.; Biggers, J.F.; Friderici, K.H. und Buse, J.F. 1972	Oxidation of branched chain amino acids by isolated hearts and diaphragms of the rat J. Biol. Chem. 247, 8085-96 zitiert in: Kao et al, 1976
Buxton, B.H.; Stewart, D.A.; Lyon-Murray, I.M.; Curzon, G. und Williams, R. 1974	Plasma amino acids in experimental acute hepatic failure and their relations to brain tryptophan Clin. Sci. Mol. Med., 46, 559-62
Cahill, G.F. 1976	III. Regulation of protein and amino acid metabolism. Protein and amino acid metabolism in man Circ. Res. 38, Supp. 1, 109-14
Castell, D.O. und Cohn, R. 1966	J. Lab. Clin. Med., 68, 195 zitiert in: Munro et al, 1975
Cathélineau, G.; Bousquet, B. und Lesobre, B. 1972	Etude de l'aminoacidémie dans un cas de tumeur mésenchymateuse hypoglycémiante Ann. Med. Interne (Paris), 123 241-6
Chaudry, I.H.; Sayeed, M.M. und Baue, A.E. 1974	Effect of hemorrhagic shock on tissue adenine nucleotides in conscious rats Canad. J. Physiol. Pharmacol. 52, 131
Chaudry, I.H.; Steven Zweig, B.A.; Sayeed, M.M. und Baue, A.E. 1976	Failure of nicotinamide in the treatment of hemorrhagic shock J. Surg. Res. 21, 27-32

Craft, I.L. und Peters, T.L. 1971	Quantitative changes in plasma amino acids induced by oral contraceptives Clin. Science, 41, 301-7
Craft, I.L. und Wise, I. 1969 a	Plasma aminoacids and oral contraceptives Lancet, 1138-39
Craft, I.L. und Wise, I.J. 1969 b	Changes in amino acid metabolism during menstrual cycle J. Obstet. Gynaecol. Brit. Cwlth., 76, 928-33
Crammer, J.L. et al 1976	Psychosomatische Medizin, Heft 3/4 Band 6
Curzon, G.; Kantamaneni, B.D.; Winch, J.; Rojaz-Bueno, A.; Murray-Lyon, I.M. und Williams, R. 1973	J. Neurochem., 21, 137 zitiert in: Pardridge, W.M., 1975
Dickinson, J. und Hamilton, P.B. 1966	The free amino acids in CSF J. Neurochem., 13, 1179-80 zitiert in: Monaco et al, 1975
Dölp, R.; Fekl, W. und Ahnefeld, W. 1975	Free amino acids in plasma in the posttraumatic period Infusionstherapie, 2, 321-24
Domino, E.F. und Krause, R.R. 1974	Free and bound serum tryptophan in drug-free normal controls and chronic schizophrenic patients Biol. Psychiatry, 8, 265-79
Dotchev, D.; Hungerland, H. 1972	Die freien Aminosäuren im Blutserum bei der endemischen (Balkan) Nephropathie Klin. Wochenschr., 50, 614-20
Efron, M.L.; Kang, E.S.; Visakorpi et al 1970	Effect of elevated phenylalanine levels on other amino acids in phenylketonuric and normal subjects J. Pediat., 74, 399-405 zitiert in: Scriver, C.R., 1970
Elwyn, D.H. 1970	Mammalian Protein Metabolism 4 523, zitiert in: Munro et al, 1975
Episkoposyan, N.G. 1973	Level of some free amino acids in the liver and serum under terminal conditions and after revival of the organism Biol. Zh. Arm. 26(8), 94-5 (Russ.) Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 80/144027 p

Espersen, O. und Paaby, P. 1971
The Vodskov Project VII: The amino acids in plasma and urine determined by ion exchange chromatography in a selected patient material and in a normal material
Dan. Med. Bull., 18, 88-99

Farbiszewsky, R. und Rzeczycki, W. 1974
Arginine-rich low molecular peptides in human neoplastic serum
Experientia, 30, 855-7

Feigin, R.D.; Klainer, A.S. und Beisel, W.R. 1968
Factors affecting circadian periodity of blood amino acids in man
Metabolism, 17(9), 764-75

Feigin, R.D.; Klainer, A.S.; Beisel, W.R. und Hornick, R.B. 1968
Whole-blood amino acids in experimentally induced typhoid fever in man
N. Eng. J. Med., 278 (6), 293-98

Feigin, R.D.; Middlekamp, J.N. und Reed, C.A. 1972
Murine myocarditis due to Coxsackie B3 Virus: Blood amino acid, virologic, and histopathologic correlates
J. Infect. Dis. 126 (6), 574-84

Feldman, J.M. und Plonk, J.W. 1976
Effect of intravenous glucose and insulin on plasma tryptophan and tyrosine concentrations in normal subjects and patients with carcinoid tumors
Metabolism, 25 (1)

Felig, P. 1973
The Glucose-Alanine-Cycle
Metabolism, 22 (2), 179-207

Felig, P.; Marliss, E. und Cahill, G.F. Jr. 1969
Plasma amino acid levels and insulin secretion in obesity
New Engl. J. Med., 281, 811-16

Felig, P.; Marliss, E.; Ohman, J.L. und Cahill, C.F. Jr. 1970
Plasma amino acid levels in diabetic ketoacidosis
Diabetes, 19, 727-8

Felig, P.; Owen, O.E.; Morgan, A.P. et al 1968
Utilisation of metabolic fuels in obese subjects
Am. J. Clin. Nutr. 21, 1429-33
zititiert in: Felig, Marliss und Cahill, 1969

Felig, P.; Owen, O.E.; Wahren, J. und Cahill, G.F. Jr. 1969
Amino acid metabolism during prolonged starvation
J. Clin. Invest., 48, 584-94

Felig, P.; Pozefsky, T.; Marliss, E. und Cahill, G.F. Jr. 1970
Alanine: key role in gluconeogenesis
Science, 167, 1003-4

Felig, P. und Wahren, J. 1971	Amino acid metabolism in exercising man J. Clin. Invest., 50, 2703-13
Fernstrom, J.D. und Wurtman, R.J. 1972	Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids Science, 178, 414 zitiert in: Domino und Krause, 1974
Fernstrom, J.D. und Wurtman, R.J. 1971	Brain serotonin content: physiological dependence on plasma tryptophan levels Science, 173, 149 zitiert in: Domino und Krause, 1974
Fischer, J.E. und Baldessarini, R. 1971	Lancet ii, 75 zitiert in: Munro et al, 1975
Fischer, J.E.; Funovics, J.M.; Aguirre, A.; James, J.H.; Keane, J.M.; Westdorp, R.I.C.; Yoshimura, N. und Westman, T. 1975	The role of plasma amino acids in hepatic encephalopathy Surgery, 78 (3), 276-290
Fischer, J.E.; Yoshimura, N.; Aguirre, J.H.; Cummings, M.G.; Abel, R.M. und Deindoerfer,F. 1974	Plasma amino acids in patients with hepatic encephalopathy Effects of amino acid infusions Am. J. Surgery, 127, 40-47
Floyd, J.F. Jr.; Fajans, S.S.; Conn, J.W.; Knopf, R.F. und Rull, J. 1966	Stimulation of insulin secretion by amino acids J. Clin. Invest. 45 (9), 1487-1502
Floyd, J.C. Jr.; Fajans, S.S.; Pek, S.; Thiffault, C.A.: Knopf, R.F.; Conn, J.W. und Arbor, A. 1970	Synergistic effect of essential amino acids and glucose upon insulin secretion in man Diabetes, 19 (2), 109-15
Fukui, S. 1969	Free amino acid patterns of serum of the patients with gastric cancer, especially on their control by infusions of amino acid solution. Amino acid fractions in patients with gastric cancer and in patients with gastric ulcer. Sapporo Med. J., 35, 16-38
Ganda, O.P. und Ruderman, N.B. 1976	Muscle nitrogen metabolism in chronic hepatic insufficiency Metabolism, 25 (4), 427-35
Geldernen, H.H. van und Teijema, H.L. 1973	Hyperlysinaemia. Harmless inborn error of metabolism? Arch. Dis. Child., 48, 892-5

Ghafoorunissa und Rao, B.S. 1975
Plasma amino acids in pellagra
Am. J. Clin. Nutr., 28, 325-28

Ghafoorunissa und Rao, B.S. 1971
Effect of leucine load on plasma tryptophan and other amino acids in man
Indian J. Med. Res., 59, 1861-8

Giordano, C.; de Pascale, Cl.; de Cristoforo, D.; Capodicasa, G.; Bastrieri, D. und Baczyk, K. (ohne Jahresangabe)
Protein malnutrition in the treatment of chronic uremia
In: Nutrition in renal disease (Ed.: Berlyne,G.M.) zitiert in: Held et al, 1974

Giordano, C.; de Santo, N.G.; Rinaldi, S.; Acone, D.; Esposito, R. und Gallo, B. 1973
Histidine supplements in the treatment of uraemic uraemia
Proc. Xth. Congr. E.D.T.A. Wien 1973, Pitman medical, vol. X, S. 161 zitiert in: Held et al, 1974

Girard, J.R.; Guillet, I.; Marty, J. und Marliss, E.B. 1975
Plasma amino acid levels and development of hepatic gluconeogenesis in the newborn rat
Am. J. Physiol. 229 (2), 466-73

Greenwood, M.H.; Friedel, J.; Bond, A.J.; Curzon, G. und Lader, M.H. 1974
The acute effects of intravenous infusion of L-tryptophan in normal subjects
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 455-64

Gulyassy, P.F.; Peters, J.H.; Lin, S.C. und Ryan, P.M. 1970
Evaluation of amino acid and protein requirements in chronic uremia
Arch. Intern. Med., 126, 855 zitiert in: Held et al, 1974

Gupta, M. und Agarwal, K.N. 1973
Free amino acid patterns of plasma, erythrocytes and leucocytes in hypoproteinaemia
Br. J. Nutr., 29, 151-7

Gutman, A.B. und Yü, T.F. 1963
An abnormality of glutamine metabolism in primary gout
Am. J. Med., 35, 820 zitiert in: Yü et al, 1969

Hamblin, T.J. und Holton, J.B. 1972
The effect of an intravenous histidine-load on the plasma level of other amino acids
Clin. Chim. Acta, 42, 37-41

Hanson, A. 1958
Inhibition of brain glutamic acid decarboxylase by phenylalanine metabolites
Naturwissenschaften, 45, 423 zitiert in: Perry, Hansen, Tischler et al, 1970

Harland, P.S.E.G. und Parkin, J.M. 1972	T.S.H. levels in severe malnutrition Lancet ii, 1145
Harrison, M.H. 1973	Adrenergic beta-receptor blockade and metabolic response to centrifugation stress J. Appl. Physiol., 35, 793-7
Hayhoe, G.F.J.	Leukemia, research and clinical practice. Churchill, London zitiert in: Siegenthaler, W., Klinische Pathophysiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2. Auflage, 1973, S. 434
Heath, D.F. und Stoner, H.B. 1968	Br. J. Exp. Path., 49, 160
Held, E.; Winkelmann, W.; Finke, K.; von Dehn, H.; Seyffart, G. und Gurland, H.J. 1974	Plasma-Aminosäuren bei chronischer Niereninsuffizienz Klin. Wochenschrift, 52, 948-78
Hennes, A.R.; Wajchenberg, B. L.; Fajans, S.S. und Conn, J.W. 1957	The effect of adrenal steroids on blood levels of pyric and alpha-ketoglutaric acids in normal subjects Metab. (Clin. Exp.) 6, 339 zitiert in Wise et al, 1973
Herbeuval, R.; Frentz, R. und Christophe-Herbeuval, M. 1969	Etude des acides aminés libres leucocytaires chez le sujet normal et dans des leucoses Nouv. Rev. Fr. Hematol., 9, 696 bis 703
Hilty, M.D.; Romshe, C.A. und Delamater, P.V. 1974	Reye's syndrome and hyperaminoacidemia J. Pediatr., 84 (3), 362-365
Hjalmarson, A. und Ahrén, K. 1967	Sensitivity of the rat diaphragm to growth hormone 1. In vivo and in vitro effects of growth hormone an amino acid transport Acta Endocrinologica, 54, 645-62
Hoecker, P.; Geisler, C.; Stacher, A. und Wiser, M. 1971	Die Verteilung der freien Aminosäuren im Plasma von an chronisch lymphatischer und akuter Leukämie erkrankter Patienten Wien. Klin. Wochenschr., 83, 245-8
Hoyer, S. 1970	Der Aminosäuren-Stoffwechsel des normalen menschlichen Gehirns Klin. Wschr., 48 (20), 1239-42

Hunter, A. und Downs, E.C. 1945 — The inhibition of arginase by amino acids J. Biol. Chem., 157, 427 zitiert in: Kang et al, 1973

Isoun, T.; Whitehair, C.K. und Bergen, W.G. 1973 — Influence of a viral enteric infection on the aminogram and pathology of protein-calorie malnutrition in the pig Am. J. Clin. Nutr., 26, 835-44

Jacobsen, J.G. und Smith, L.H. Jr. 1968 — Physiol. Rev., 48, 429 zitiert in: Berson et al, 1976

James, J.H.; Hodgman, J.M.; Funovics, J.M.; Yoshimura, N. und Fischer, J.E. 1976 — Brain tryptophan, plasma free tryptophan and distribution of plasma neutral amino acids Metabolism, 25 (4), 471-76

Kaczmarek, L.K. und Adey, W.R. 1974 — Factors affecting the release of ^{14}C taurine from cat brain: The electrical effects of taurine from normal and seizure prone cortex Brain Res., 76, 83-94 zitiert in: Monaco et al, 1975

Kang, E.S.; Snodgrass, P.J. und Gerald, P.S. 1973 — Ornithine transcarbamylase defiency in the newborn infant J. Pediatr., 82 (4), 642-49

Kao, R.; Rannels, E. und Morgan, H.E. 1976 — Effects of anoxia and ischemia on protein synthesis in perfused rat hearts Circ. Res., 38(5) Supp. 1, 124-30

Keating, J.P.; Feigin, R.D.; Tenenbaum, S.M. und Hillman, R.E. 1972 — Hyperglycinemia with ketosis due to a defect in isoleucine metabolism: A preliminary report Pediatrics, 50, 890-5

Kirsch, R.E.; Lloyd, E.A.; Frith, L.O.C.; Gordon, B. und Saunders, S.J. 1975 — Stimulation of albumin synthesis by amino acids following partial hepatectomy in the rat Am. J. Clin. Nutr., 28, 1412-15

Kisser, W. 1974 — Aminosäurebestimmungen im Serum Multiple-Sklerose-Kranker Wien Klin. Wochenschr., 86, 80-2

Knauff, H.G.; Seybold, D. und Miller, B. 1964 — Die freien Plasmaaminosäuren bei Lebercirrhose und Hepatitis Klin. Wschr., 42, 326-32

Kohl, H. 1947 — Aminosäuren und Blutgerinnung Med. Klinik, 42, 535 zitiert in: Oepen, Oepen und Fuchs, 1969

Kopple, J.D. und Swendseid, M.E. 1974	Nitrogen balance and plasma amino acid levels in uremic patients fed an essential amino acid diet Am. J. Clin. Nutr., 27, 806-12
Kopple, J.D. und Swendseid, M.E. 1973	Histidine defiency anemia in renal failure Clin. Res., 21, 266 zitiert in: Kopple und Swendseid, 1974
Kurtse, B.M.; Kobylyanskii, L.N.; Lysenko, S.A. und Tkachenko, L.T. 1975	Free amino acids of the blood and some organs during hypokinesia Zdravookhranenie, 18(4), 26-7 Englische Übersetzung (Zusammenfassung): Chemical Abstracts 84/28840 g
Lamar, L. und Imm, B. 1971	J. Nutrition, 101, 1589 zitiert in: Hamblin und Holton, 1972
Landau, R.L. und Lugibihl, K. 1969	Effect of glucagon on concentration of several free amino acids in plasma Metabolism, 18 (4), 265-76
Landau, R.L. und Lugibihl, K. 1967	The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man Metabolism, 16 (12), 1114-22
Landgraf-Leurs, M.M.C.; Landgraf, R.; Daffner, R. und Hörl, R. 1975	The stimulatory and inhibitory function of theophylline on amino acid-induced insulin release: Studies with the perfused rat pancreas Endocrinology, 97 (2), 1416-23
Levenson, S.M.; Horward, J.M. und Rosen, H. 1955	Studies of the plasma amino acids and amino conjugates in patients with severe battle wounds Surg. Gyn. Obst., 101.1, 35-47
Levy, H.L. und Barkin, E. 1971	Comparison of amino acid concentrations between plasma and erythrocytes. Studies in normal human subjects and those with metabolic disorders J. Lab. Clin. Med., 78, 517-23
Levy, H.L.; Mudd, S.H.; Schulman, J.D.; Dreyfus, P.M. und Abeles, R.H. 1970	A derangement in B_{12} metabolism associated with homocystinemia, cystathioninemia, hypomethioninemia and methylmalonic aciduria Am. J. Med., 48, 390-7
Liappis, N. 1972	Geschlechtsspezifische Unterschiede der freien Aminosäuren im Serum von Erwachsenen Z. Klin. Chem. Klin. Biochem., 10 132-5

Liappis, N.; Dotchev, D. und Anda, L.P. 1976	Aminosäurenspektrum bei endemischer (Balkan-) Nephropathie Münch. Med. Wschr., 118, 137-40
Liappis, N. und Jaekel, A. 1974	Über die freien Aminosäuren im Serum gesunder Kinder Monatsschr. Kinderheilkd., 122, 6-9
Lindsey, A.; Santeusanio, F.; Braaten, J.; Faloona, G.R. und Unger, R.H. 1974	Pancreatic alpha-cell function in trauma J. Am. Med. Assoc., 227, 757-61
Lloyd, E.A.; Saunders, S.J.; Frith, L.O'C. und Wright, J.E. 1975	Albumin synthesis and catabolism following partial hepatectomy in the rat. The effects of amino acids and adrenocortical steroids on albumin synthesis after partial hepatectomy Biochim. Biophys. Acta, 402, 113 bis 123
Loeper, J.; Cottet, J. und Debray, J. 1975	Lettre: Acides aminés et leucoses Nouv. Presse Med., 4, 32-3
Logan, W.J. und Syndre, S.H. 1971	Unique high affinity uptake system for glycine, glutamic and aspartic acids in central nervous tissues of the rat Nature, 234, 297 zitiert in: Armstrong, McCall und Stave, 1973
Lunn, P.G.; Whitehead, R.G.; Hay, R.W. und Baker, B.A. 1973	Progressive changes in serum cortisol, insulin and growth hormone concentrations and their relationship to the distorted amino acid pattern during the development of kwashiorkor Br. J. Nutr., 29, 399-422
Marliss, F.B.; Aoki, T.T.; Pozefsky, T.; Most, A.S. und Cahill, G.F. Jr. 1971	Muscle and splanchnic glutamine and glutamate metabolism in post-absorptive and starved man J. Clin. Invest., 50, 814 zitiert in: Felig, 1973
Marliss, E.B.; Aoki, T.T.; Toews, C.J.; Felig, P.; Connon, J.J.; Kyner, J.; Huckabee, W.E. und Cahill, G.F. 1972	Amino acid metabolism in lactic acidosis Am. J. Med., 52, 474-81
Marreiro Rocha, D.; Santeusanio, F.; Faloona, G.R. und Unger, R.H. 1973	Abnormal pancreatic alpha-cell in bacterial infections N. Eng. J. Med., 288, 700-703

Marreiro Rocha, D.; Faloona, G.R. und Unger, R.H. 1972	Glucagon-stimulating activity of 20 amino acids in dogs J. Clin. Invest., 51, 2346-51
McGale, E.H.; Pickford, J.C. und Aber, G.M. 1972	Quantitative changes in plasma amino acids in patients with renal disease Clin. Chim. Acta, 38, 395-403
Meguid, M.M.; Brennan, M.F.; Muller, W.A. und Aoki, T.T. 1972	Glucagon and trauma Lancet ii, 1145
Mikhail, M.M.; Patwardhan, V.N. und Waslien, C.I. 1973	Plasma and red blood cell amino acids of egyptian children suffering from protein-calorie malnutrition Am. J. Clin. Nutr., 26, 387-92
Mikunis, R.I. und Shirkova, T.A. 1971	Role of blood coagulation properties and its amino acid composition in the development of thrombosis in hypertension Klin. Med.(Mosk), 49, 53-7 Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts: 75/107366 z
Miller, L.L. 1962	Amino acid pools (Herausgeber: J.T. Holden), S.708 Amsterdam, 1962
Milne, M.D.; Asatoor, A.M.; Edwards, K.D.G. und Longhridge, L.W. 1961	The intestinal absorption defect in cystinuria Gut 2, 323-337 zitiert in: Ramos et al, 1973
Milner, R.D.G. 1971	Metabolic and hormonal responses to oral amino acids in infantile malnutrition Arch. Dis. Child., 46, 301-5
Milner, J.A. und Visek, W.J. 1975	Urinary metabolites characteristic of urea-cycle amino acid defiency Metabolism, 24, 643-51
Monaco, F.; Mutani, R.; Durelli, L. und Delsedime, M. 1975	Free amino acids in serum of patients with epilepsy: Significant increase in taurine Epilepsia, 16, 245-9
Moore, T.A. 3D 1974	Letter: Association of hyperaminoacidemia and lactic acidosis in Reye's syndrome J. Pediatr., 85, 440-1
Munro, H.N. 1974 a	Protein metabolism in response to injury and other pathological conditions Acta Anaestiol. Scand., Suppl. 55 81-6

Munro, H.N.
1974 b
Regulation of protein metabolism
Acta Anaest. Scand., Suppl., 55
66-73

Munro, H.N.; Fernstrom, J.D. und Wurtman, R.J.
1975
Insulin, plasma amino acid imbalance and hepatic coma
Lancet, 722-724

Mutani, R.; Monaco, F.; Durelli, L. und Delsedime, M.
1974
The free amino acids in the CSF epileptic subjects
Epilepsia, 15, 593-597 zitiert in: Monaco et al, 1975

Al-Nagdy, S.A.; Refai, F.M. und Khattab, A.K.
1974
Biochemical changes in serum free amino acids and serum transaminase in infantile gastroenteritis
Int. J. Biochem., 5 (3), 251-6

Neubüser, D. und Schäfer, F.
1976
Über die zirkadianen Konzentrationsveränderungen der freien Aminosäuren bei Schwangeren
Arch. Gynäk., 221, 11-15

Ning, M.; Lowenstein, L.M. und Davidson, C.S.
1967
Serum amino acid concentrations in alcoholic hepatitis
J. Lab. Clin. Med., 70, 554-62

Niyazov, E.A. und Aripdzhanova, K.A.
1974
Change in the composition of free amino acids in blood serum and tissues during experimental escherichia coli infection
Med. Zh. Uzb., (10), 66-9 (Russ.)
Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 82/109754

Oberwitter, W.; Jennett, D.; Schulte, H.; Papavassilou, K. und Hauss, W.H.
1975
Freie Aminosäuren im Blutserum Gesunder und Arteriosklerosekranker
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, 81.Kongress, Wiesbaden 1975, 1467-70

Oepen, H. und Oepen, I.
1963
Elutionschromatographischer Serum-Plasma-Vergleich
Klin. Wochenschr., 41, 1048 zitiert in: Armstrong und Stave, 1973 a

Oepen, H.; Oepen, I. und Fuchs, G.
1969
Über den Einfluss von Ovulationshemmern auf die Serum-Aminosäuren im Vergleich mit geschlechts-, cyclus- und schwangerschaftsspezifischen Befunden
Arch. Gynaekol., 208, 33-43

Ondo, J.G. und Pass, K.A.
1976
The effects of neurally active amino acids on prolactin secretion
Endocrinology, 98, 1248-52

Padilla, H.; Sanchez, A.; Powell, R.N.; Umezawa, C.; Swendseid, M.E.; Prado, P.M. uns Sigala, R. 1971	Plasma amino aids in children from Guadalajara with kwashiorkor Am J. Clin. Nutr., 24, 353-7
Palmer, T.; Oberholzer, V.G. und Levin, B. 1974	Amino acid levels in patients with hyperammonaemia and argininosuccinic aciduria Clin. Chim. Acta, 52, 335-41
Palmer, T.; Rossiter, M.A.; Levin, B. und Oberholzer, V.G. 1973	The effect of protein loads on plasma amino acid levels Clin. Sci. Mol. Med., 45, 827-32
Pardridge, W.M. 1975	Tryptophan and hepatic encephalopathy Lancet, 1035
Perry, T.L.; Diamond, S.; Hansen, S. und Stedman, D. 1969	Plasma-aminoacid levels in Huntington's chorea Lancet, 806-8
Perry, T.L.; Hansen, S.; Mac Dougall, L. und Warrington, P.D. 1967	Clin. Chim. Acta, 15, 409 zitiert in: Robins et al, 1972
Perry, T.L.; Hansen, S.; Tischler, B.; Bunting, R. und Diamond, S. 1970	Glutamine depletion in phenylketonuria. A possible cause of the mental defect N. Engl. J. Med., 282, 761-6
Peters, J.H.; Lin, S.L.; Berridge, B.J. Jr.; Cummings, J.G. und Chao, W.R. 1969	Amino acids, including asparigine and glutamine, in plasma and urine of normal human subjects Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 131, 281
Peterson, M.B.; Mead, R.J. und Welty, J.D. 1973	Free amino acids in congestive heart failure J. Mol. Cell. Cardiol., 5 (2), 139
Plum, Claus, M. 1975	Renal handling of free amino acids in normal adults, in patients with epilepsy, and in patients with Spielmeyer-Vogt-Batten disease Dan. Med. Bull., 22(5), 194-201
Poortmans, J.R.; Siest, G.; Galteau, M.M. und Houot, O. 1974	Distribution of plasma amino acids in humans during submaximal prolonged exercise Eur. J. Appl. Physiol., 32, 143-7
Ramos, F.; Vivanco, F.; Cifuentes Delatte, L. Rapado, A. 1972 (Publ. 1973)	Cystinic lithiasis. Determination of amino acids in blood and urine Urinary Calc., Proc. Int. Symp. 1972 (Publ. 1973), 72-9

Rees, J.R.; Allsopp, M.N. und Hullin, R.P. 1974
Plasma concentrations of tryptophan and other amino acids in manic-depressive patients
Psychol. Med., 4, 334-7

Reisner, S.H.; Aranda, J.V.; Colle, E.; Papageorgiou, A.; Schiff, D.; Scriver, C.R. und Stern, L. 1973
The effect of intravenous glucagon on plasma amino acids in the newborn.
Pediatr. Res., 7, 184-91

Reye, R.D.K.; Morgan, G. und Baral, J. 1963
Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: A disease entity in children
Lancet, 2, 749 zitiert in: Hilty et al, 1974

Riley, V.; Spackman, D. und Fitzmaurice, M.A. 1973
Plasma and urine amino acid changes associated with melanoma
Pigment cell, 1, 331-45

Roberts, S. und Morelos, B.S. 1965
Regulation of cerebral metabolism of amino acids. IV. Influence of amino acid levels on leucine uptake, utilisation and incorporation into protein in vivo
J. Neurochem., 12, 373-87 zitiert in: Monaco et al, 1975

Robins, A.J.; Milewczyk, B.K.; Booth, E.M. und Mallick, N.P. 1972
Plasma amino acid abnormalities in chronic renal failure
Clin. Chim. Acta., 42, 215-7

Rosenberg, L.E.; Lilljeqvist, A.-Ch. und Hsia, Y.E. 1968
Methylmalonic aciduria. An inborn error leading to metabolic acidosis, long-chain ketonuria and intermittent hyperglycinaemia
N. Eng. J. Med., 278, 1319-22

Rossini, A.A.; Aoki, T.T.; Ganda, O.P.; Soeldner, J.S. und Cahill, G.F. Jr. 1975
Alanine-induced amino acid interrelationships
Metabolism, 24, 1185-92

Rothschild, M.A.; Oratz, M. und Schreiber, S.S. 1974
Alcohol, amino acids, and albumin synthesis
Gastroenterology, 67, 1200-13

Rudman, D.; Vogler, W.R.; Howard, C.H. und Gerron, G.G. 1971
Observations on the plasma amino acids of patients with acute leukemia
Cancer Res., 31, 1159-65

Savenko, S.N.; Vladkovski'i, I.K. und Maidanik, F.E. 1971
The serum amino acid spectrum of hypertensive patients with cerebral circulatory disorders
ZH. Nevropatol Psikhiatr., 71 1331-6 (Russ)
Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 76/23626 s

Schonheyder, F.; Bon'e, H. und Skjoldborg, H. 1974
Variations in plasma amino acid concentrations after abdominal surgical procedures
Acta Chir. Scand., 140, 271-5

Schumer, W.; Miller, B.; Nichols, R.L.; McDonald, G.O. und Nyhus, L.M. 1973
Metabolic and microcirculatory effects of glucagon in hypovolemic shock
Arch. Surg.(Chicago), 107, 176-80

Schumer, W. und Nyhus, L.M. 1970
Corticosteroid effect on biochemical parameters of human oligemic shock
Arch. Surg., 100, 405-8

Scriver, C.R. 1970
Phenylketonuria: The glutamine hypothesis
N. Engl. J. Med., 282, 808-9

Seip, M., Lindemann, R.; Gjesdahl, P. und Gjessing, L.R. 1975
Amino acid concentration in plasma and erythrocytes in aregeneratory and haemolytic anaemias
Scand. J. Haematol., 15, 178-86

Settergreen, G.; Lindblad, B.S. und Persson, B. 1976
Cerebral blood flow and exchange of oxygen, glucose, ketone bodies, lactate, pyruvate and amino acids in infants
Acta Paediatr. Scand., 65, 343-53

Sevast'yanov, S.T. und Isakova, V.K. 1974
Amino acid composition of rabbit organs and tissues during experimental inflammation of traumatic origin
Tr. Alma-At. Zoovet. Inst., 28, 40-3. Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 83/76542 n

El-Sewefy, A.Z. und Hegazi, S.M. 1971
Serum proteins and amino acids in asbestosis
Ann. Occup. Hyg., 14, 29-33

Shaw, D.M.; Camps, F.E. und Eccleston, E.G. 1967
5-Hydroxytryptamine in the hind brain of depressive suicides
Brit. J. Psychiatr., 113, 1407-11
zitiert in: Birkmayer et al, 1970

Shear, L. 1969
J. Clin. Invest., 48, 1252 zitiert in: McGale et al, 1972

Sherwin, R.S.; Hendler, R. und Felig, P. 1975
Effect of ketone infusion on amino acid and nitrogen metabolism in man
J. Clin. Invest., 55, 1382-90

Sherwin, R.; Joshi, P.; Hendler, R.; Felig, P. und Conn, H.O. 1974
New.Engl. J. Med., 290, 239
zitiert in: Munro, Fernstrom und Wurtman, 1975

Short, E.M.; Conn, H.D.; Snodgrass, P.J. und Rosenberg, L.E. 1972
Evidence for X-linked inheritance of ornithine transcarbamylase defiency
Am. Soc. Clin. Invest., Inc., Sixtyfourth annual meeting, May 1, 1972, Atlantic City, N.J., p.909 (Abst.) zitiert in: Kang, Snodgrass und Park, 1973

Singh, J.; Kaw, J.L.; Viswanathan, P.N. und Zaidi, S.H. 1975
Changes in free and bound amino acids in experimental silicosis
Environ. Physiol. Biochem. 5 (3) 165-71

Smith, R.; Fuller, D.J.; Wedge, J.H.; Williamson, D.H. und Alberti, K.G. 1975
Initial effect of injury an ketone bodies and other blood metabolites
Lancet, 1, 1-3

Smith, S.R.; Pozefsky, T. und Chhetri, M.K. 1974
Nitrogen and aminoacid metabolism in adults with protein-calorie-malnutrition
Metabolism, 23, 603-18

Stacher, A. und Stoeckl, W. 1968
Veränderungen der freien Aminosäuren im Plasma und in den Erythrozyten von Perniziosakranken durch Vitamin-B_{12}-Therapie
Folia Haematol. (Leipzig), 90, 269-74

Stacher, A.; Stoeckl, W. und Weiser, M. 1967
Krankheits- und Therapiebedingte Veränderungen der Konzentration freier Aminosäuren im Plasma Multipler Myelome
Wien. Z. Inn. Med., 48, 152-60

Stahnke, N.; Menking, M.; Rybak, C. und Blunck, W. 1973
Short-term response of plasma amino acids to HGH
Acta Endocrinol. (Suppl.) (KBH) 173, 98

Smith, S.R,; Pozefsky, T. und Chhetri, M.K. 1974
Nitrogen and amino acid metabolism in adults with protein-calorie-malnutrition
Metabolism, 23, 603-18

Stoeckl,W.; Stacher, A. und Weiser, W. 1967
Clinical significance of the determination of free amino acids in blood
Beckman Rep. (1), 3-9 (Deutsch)

Stoner, H.B. und Path, M.C. 1969
Responses to trauma
Ann. Roy. Coll. Surg. Eng., 44, 308-44

Stuhlsatz, H.W.; Plagemann, L. und Greiling, H. 1973
Die freien Aminosäuren in Synovialflüssigkeit und Serum bei der rheumatoiden Arthritis
Z. Rheumaforsch., 32, 388-93

Szczepaniak, S. 1972	Separation and determination of serum free amino acids in healthy dubjects and patients by the paper chromatography method including our modifications Pl. Tyg. Lek., 27, 759-62 (Polen) Enlische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 77/123518
Tallan, H.H. 1962	Free amino acids in brain after administration of imipramine, chlorpromazine and other psychotropic drugs Amino acid pools 465-69 Editor: J.T. Holden, Elsevier-Verlag, Amsterdam
Thier, S.; Fox, M.; Segal, S. und Rosenberg, L.E. 1964	Cystinuria: in vitro demonstration of an intestinal defect Science, 143, 482-4 zitiert in: Ramos et al, 1973
Tilz, G.P. und Stueben-Kirchner, H. 1972	Die Serum-Aminosäuren bei akuter Leukaemie des Erwachsenen unter Asparaginase-Therapie Blut, 25, 314-7
Tilz, G.P.; Stueben-Kirchner, H. und Becker, H. 1975	HL-A-27 und Serum-Aminosäuren bei Morbus Bechterew. Eine Erweiterung der diagnostischen Möglichkeiten
Tripathi, A.M. und Agarwal, K.N. 1974	Blood free alpha amino nitrogen in hypoproteinemia Indian Pediatr., 11, 613-6
Vaidyanath, N.; Oswald, G.; Trietley, G.; Weissenhofer, W.; Moritz, E.; McMenamy, R.H.; Birkhahn, R.; Yuan, T.F. und Border, J.R. 1976	Turnover of amino acids in sepsis and starvation: effect of glucose infusion J. Trauma, 16 (2), 125-35
Valle, C.; Breuil, L. und Pasquier, C. 1972	Evolution in the rat of the plasma levels of -aminobutyric acid, valine, leucine, and isoleucine following sublethal exposure to cobalt-60-radiation. Its usefulness for dosimetric purposes. Report 1972, CEA-CONF-2157, 13ppc Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 79/88910 m
Valman, H.B.; Brown, R.J.; Palmer, T.; Oberholzer, V.G. und Levin, B. 1971	Protein intake and plasma amino-acids of infants of low birth weight Br. Med. J., 790, 789-91
Van der Zee, S.P.; Trijbels, J.M.; Monnens, L.A.; Hommes, F.A. und Schretlen, E.D. 1971	Citrullinaemia with rapidly fatal neonatal course Arch. Dis. Child., 46, 847-51

Vasquez de Prada, J.R. und Herreros, B. 1975	Effects of tryptophan and other amino acids on glucose uptake and carbondioxide output by the insulin-stimulated adipose tissue Experientia, 31(11), 1265-6
Vis, H.	nach Soupart, P., Amino acid pools Editor: J.T. Holden, Elsevier-Verlag, Amsterdam
Voronova, L.F. 1970	Changes in the concentration of free amino acids in the blood of healthy persons and patients with chronic gastritis Vopr. Med. Khim., 16, 307-10 (Russ) Englische Zusammenfassung: Chemical Abstracts 73/85621 h
Wahren, J.; Felig, P.; Cerasi, E. und Luft, R. 1972	Splanchnic and peripheral glucose and amino acid metabolism in diabetes mellitus J. Clin. Invest., 51, 1870-78
Wahren, J.; Felig, P.; Havel, R.J.; Jorfeldt, L.; Pernow, B. und Saltin, B. 1973	Amino acid metabolism in McArdle's syndrom N. Eng. J. Med., 288, 774-77
Wahren, J.; Hagenfeldt, L. und Felig, P. 1975	Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus J. Clin. Invest., 55, 1303-14
Wallace, H.W.; Mooz, E.D. und Blakemore, W.S. 1973	Amino acid response to open-heart surgery Ann. Surg., 178, 600-4
Wannemacher, R.W. Jr.; Dinterman, R.E.; Pekarek, R.S.; Bartelloni, P.J. und Beisel, W.R. 1975	Urinary amino acid excretion during experimentally induced sandfly fever in man Am. J. Clin. Nutr., 28, 110-18
Wannemacher, R.W.; Pekarek, R.S.; Bartelloni, P.J.; Vollmer, R.T. und Beisel, W.R. 1972	Changes in individual plasma amino acids following experimental induced sandfly fever virus infection Metabolism, 21, 67-76
Wannemacher, R.W. Jr. und Powanda, M.C. 1972 (Publ. 1975)	In vivo effects of inhibition of protein synthesis on infection-related changes in serum amino acids. Nutr. Proc. Int. Congr., 9th 1972 2, 199-204
Wedge, J.H.; de Campos, R.; Kerr, A.; Smith, R.; Farrell, R.; Ilic, V. und Williamson, D.H. 1976	Branched-chain amino acids, nitrogen excretion and injury in man Clin. Sci. Mol. Med., 50, 393-99

Whelan, D.T. und Scriver, C.R. 1968	Cystathioninuria and renal iminoglycinuria in a pedigree N. Eng. J. Med., 278, 924-27
Widomska-Czekajska, T. 1970	Aminoacidemia in cases of myocardial infarction Pol. Med. J., 9, 805-10
Wildenthal, K.; Griffin, E.E. und Joanne, S. Ingwall 1976	Hormonal control of cardiac protein and amino acid balance Circ. Res. Supp.1, 38, 138-44
Wise, J.K.; Hendler, R. und Felig, P. 1973	Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man J. Clin. Invest., 52, 2774-82
Wurth, M.A.; Sayeed, M.M. und Bave, A.E. 1972	$(Na^+ + K^+)$-ATPase activity in the liver with hemorrhagic shock Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 139, 1238, zitiert in: Chaudry et al, 1976
Wurtman, R.J. und Chou, Ch. 1967	Daily rhythm in tyrosine concentration in human plasma persistence on low protein diet Science, 158, 660-62 zitiert in: Birkmayer und Linauer, 1970
Wurtman, R.J. und Fernstrom, J.D. 1975	Control of brain monoamine synthesis by diet and plasma amino acids Am. J. Clin. Nutr., 28, 638-47
Wurtman, R.J.; Larin, F.; Mostafapour, S. und Fernstrom, J.D. 1974	Science, 185, 183 zitiert in: Munro, Fernstrom und Wurtman, 1975
Yamamoto, H.; Aikawa, T.; Matsutaka, H. und Ishikawa, E. 1974	Relative uptake of plasma amino by fetal and tumor tissues Metabolism, 23, 1017-21
Yap, S.H.; Hafkenscheid, J.C.; van Tongeren, J.H. und Trijbels, J.M. 1974	Rate of synthesis of albumin in relation to serum levels of essential amino acids in patients with bacterial overgrowth in the small bowel Eur. J. Clin. Invest., 4, 279-84
Young, G.A.; Keogh, J.B. und Parsons, F.M. 1975	Plasma amino acids and protein levels in chronic renal failure and changes caused by oral supplements of essential amino acids Clin. Chim. Acta, 61, 205-13
Yü, T.-F.; Adler, M.; Borrow, E. und Gutman, A.B. 1969	Plasma and urinary amino acids in primary gout, with special reference to glutamine. J. Clin. Invest., 48, 885-94

Zabransky, S.
1971
Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Tyrosinserumspiegel und der Schilddrüsenfunktion bei Kindern
Monatsschr. Kinderheilkd., 119
329-31

Zachmann, M.
1969
Influence of human growth hormone (HGH) on plasma and urine amino acid concentrations in hypopituitary dwarfs
Acta Endocrinologica, 62, 513-20

Zachmann, M.; Cleveland, W.W.; Sandberg, D.H. und Nyhan, W.L.
1966
Concentrations of amino acids in plasma and muscle. Relationship to androgen metabolism during growth and development in the male
Am. J. Dis. Child., 112, 283 zitiert in: Liappis und Jaekel, 1974

Zender, R. und Courvoisier, B.
1970
Etude comparative des acides aminés plasmatiques libres dans des cas de tumeurs osseuses malignes et chez les sujets sains
Clin. Chim. Acta, 27, 259-65

Zimmermann-Telschow, H.; Herberg, L., Gries, F.A.; Bethge, H. und Zimmermann, H.
1969
Über die Veränderung von Aminosäuren, Blutzucker, Glucocorticoiden, freien Fettsäuren und freiem Glycerin im Plasma nach Insulininjektion mit und ohne Infusion von Aminosäuren
Klin. Wschr., 47, 651-68

Zimmermann-Telschow, H.; Wiegelmann, W.; Solbach, H.G. und Zimmermann, H.
1973
The different responses of blood amino acids and blood glucose to the administration of insulin to patients with acromegaly
Horm. Metab. Res., 5, 474-5

Zinneman, H.H.; Musa, B.U. und Doe, R.P.
1965
Changes in plasma and urinary amino acids following estrogen administration to males
Metabolism, 14, 1214-19

Zinneman, H.H.; Johnson, J.J. und Seal, U.S.
1963
Effect of short term therapy with cortisol on the urinary excretion of amino acids
J. Clin. Endocr., 23, 996 zitiert in: Zischka et al, 1970

Zinneman, H.H.; Seal, U.S. und Doe, R.P.
1969
Plasma and urinary amino acids in Laennec's cirrhosis
Am. J. Dig. Dis., 14, 118-26

Zischka, R.; Orti, E. und Castells, S.
1970
Effects of short-term administration of dexamethasone on urinary and plasma free amino acids in children
J. Clin. Endocrinol. Metab., 31
95-7

Lebenslauf

Am 27. Februar 1951 wurde ich als Sohn des Richters Heinz Winkler und der Kindergärtnerin Lisa Winkler in Ottobrunn bei München geboren.
Nach vier Jahren Volksschule in Hohengehren bei Eßlingen besuchte ich von 1962 bis 1968 die Deutsche Schule Lissabon. Nach weiteren drei Jahren am Johannes-Kepler-Gymnasium in Stuttgart-Bad Cannstatt legte ich dort 1971 die Reifeprüfung ab.
Anschließend arbeitete ich 6 Monate als Pflegehelfer im Kreiskrankenhaus Schorndorf.
1972 nahm ich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität das Medizinstudium auf, das ich bis 1978 mit dem Praktischen Jahr in den Städtischen Krankenanstalten Remscheid-Lennep und der Ärztlichen Prüfung abschloß.